



17-18 ноября
2014 года

11-я Северо-Западная научная
гастроэнтерологическая сессия

Санкт-Петербург – Гастросессия-2014

Все о гастроэнтерологии, гепатологии, клиническом и функциональном питании

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
(Московский пр., 97а)

вход для специалистов свободный

www.gastroforum.ru
gastroform@list.ru
+7 (812) 644-53-44



официальные организаторы

Глубокоуважаемые коллеги!

Необходимость обсудить состояние печени больного часто возникает в практике врачей многих специальностей. Это объясняется весомым вкладом патологии печени в структуру болезней и причин смерти. Такая ситуация обусловлена как значительным массивом вирусных гепатитов и циррозов, так и высокой степенью алкоголизации населения с развитием алкогольной болезни печени. Известно, что часто серьезные изменения морфологии и функции органа наступают при значительном количестве болезней и нарушениях метаболизма. Бесспорна связь роста гепатопатии с негативными экологическими факторами.

Оптимизировать диагностический процесс следует из-за необходимости морфологического подтверждения в связи со значительным количеством пациентов с малосимптомными вариантами течения болезни, частой коморбидностью и полиэтиологичностью патологии печени.

Важным моментом, повышающим актуальность своевременной диагностики патологии печени, является возможность проведения этиотропной терапии при значительном количестве нозологий. Особо значима этиотропная терапия в связи с оптимизацией вирусологической диагностики и появлением мощных противовирусных препаратов.

Раскрытие важнейших сторон патогенеза позволяет успешно применять патогенетическую терапию, особенно при преобладании аутоиммунных и метаболических нарушений. Серьезной проблемой, имеющей отношение к состоянию печени, является применение для лечения многих болезней лекарств с огромным списком побочных эффектов, в т. ч. гепатотропных.

Особо можно выделить сугубо гастроэнтерологический аспект патологии печени – роль этого органа в системе пищеварения, когда изменение функции любого звена системы приводит к каскаду негативных последствий.

При значительном количестве болезней выясняется, что печень является триггером серьезных нарушений метаболизма. Актуальны такие вопросы, ждущие ответов: печень и метаболический синдром, печень и атеросклероз.

Диагностика и лечение болезней печени – непростая задача. Требуется знание многовариантной клинической картины, современных диагностических подходов, лекарственных препаратов, соответствующих принципам доказательной медицины. Врачу необходимо постоянно обновлять, совершенствовать знания в области гепатологии. Повышать уровень знаний, умений и навыков позволяет непрерывное послевузовское образование.

Быстро развивающуюся базу научных достижений, возможности совершенствования диагностических и лечебных методов, информацию о тенденциях и направлениях в решении проблем профилактики болезней печени – все это врач может получить при систематическом общении с носителями знаний. В роли несущей постоянно обновляемые знания выступает Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), создавшая стройную, хорошо зарекомендовавшую себя систему послевузовского образования врачей первичного звена и специалистов.

В соответствии с концепцией непрерывного образования РГА, Российское общество по изучению печени формируют контингент врачей, вооруженных современной информацией о достижениях в области медицины. Врачи, участвующие в различных обучающих мероприятиях, высоко оценивают методический и научный уровень образовательных программ.

Весомое научно-практическое воздействие на уровень подготовки в области гепатологии оказывают практические рекомендации, разрабатываемые РГА. В 2013 г. увидели свет клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза и аутоиммунного гепатита. Ведется работа над рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени.

В условиях, когда постоянно растут требования к уровню врачебной квалификации, «РМЖ» активно участвует в процессе оптимизации, предлагая читателям широкий спектр научно-практической информации о важнейших проблемах гепатологии и гастроэнтерологии и давая возможность совершенствоваться.



**Профессор кафедры факультетской терапии № 1
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России
В.М. Махов**

Содержание:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Вступительное слово

В.М. Махов

1433

ИНТЕРВЬЮ

Гепатология сегодня и завтра: достижения, проблемы, перспективы

А.О. Буеверов

1435

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»?

А.А. Шептулин

1437

Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени – учитываем и полостное пищеварение

В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панфёров

1442

Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей

В.П. Новикова, Е.А. Осмаловская, Е.Ю. Калинина

1448

Запоры у детей: диагностика и лечение

Е.А. Яблокова, А.В. Горелов, И.В. Сичинава

1452

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний

Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов, О.Е. Кропова

1459

Фармакологические основы комбинированных антацидных лекарственных средств в профилактике и лечении кислотозависимых заболеваний

С.С. Сологова, М.Л. Максимов, В.В. Тарасов

1464

Плейотропные эффекты рабепразола

М.Ф. Осипенко, О.Д. Лопина, Д.Г. Эстулин

1468

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Дерматологические симптомы цирроза печени: значимость междисциплинарной проблемы

А.Б. Яковлев

1471

План мероприятий по гастроэнтерологии на 2014 г.

1477

Интересные факты

1478

Клинические тесты и задачи

1479

РМЖ

№ 20, 2014

105066, г. Москва,

Спартаковская ул., д. 16, стр. 1

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.Н. Марченко

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиса

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

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

Тираж 50000 экз. Заказ № 16075

Распространяется по подписке

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

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы

Гепатология сегодня и завтра: достижения, проблемы, перспективы

На вопросы «РМЖ» отвечает д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Алексей Олегович Буеверов

Гепатология представляет собой весьма активно развивающуюся научную и медицинскую специальность. Но ведь этот раздел внутренних болезней выделен сравнительно недавно?

Действительно, хотя первые представления о болезнях печени появились столетия назад, современная классификация, основанная на этиологическом принципе, была предложена лишь в 1994 г. Именно с этого момента начал лавинообразно нарастать поток информации как теоретического, так и прикладного характера.

Почему этиологическая классификация болезней печени сыграла такую важную роль в развитии гепатологии?

Потому что был сделан акцент на этиологическую сущность заболевания и, соответственно, на этиотропное лечение, конечно, когда оно возможно. Именно этиотропная терапия – самая эффективная.

Если рассматривать конкретные нозологические формы, то в изучении какой из них прогресс наиболее заметен?

Несомненно, это гепатит С. Согласитесь, лишь при единичных хронических заболеваниях пациента можно полностью вылечить. При хроническом гепатите С 20 лет назад излечивались в среднем 10–20% больных, 10 лет назад – 50–60%, а сегодня современные схемы терапии позволяют радикально решить проблему в 90% случаев. Более того, начиная с 2011 г. ежегодно регистрируются новые препараты из группы прямых ингибиторов вирусных ферментов, они эффективнее и безопаснее предыдущих. Но в том, что касается новых препаратов, на мой взгляд, кроется определенная опасность, с которой уже столкнулись, например, фтизиатры и специалисты по ВИЧ-инфекции, – селекция резистентных штаммов вируса. Поэтому первый препарат для лечения гепатита С – интерферон рано списывать в архив.

В лечении гепатита С успехи действительно грандиозные. А есть ли достижения в лечении других хронических вирусных гепатитов?

Есть, хотя и не столь заметные. Вирус гепатита В, как известно, способен к образованию ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (ссс HBV DNA), что существенно затрудняет действие как иммунных клеток, так и противовирусных препаратов. Даже у пациентов со статусом паст-инфекции, т. е. клинически выздоровевших, в печени выявляется ссс HBV

DNA, которая, как предполагается, и поддерживает состояние пожизненного иммунитета к вирусу.

В настоящее время существуют 2 стратегических линии лечения хронического гепатита В: пегилированный интерферон α и нуклеозидные аналоги. Терапия пегинтерфероном α позволяет стойко подавить репликацию вируса и у многих пациентов привести к элиминации HBsAg (с сероконверсией или без нее). Наиболее высока вероятность успеха у молодых больных, с высокой гистологической активностью, без выраженного фиброза печени. Нуклеозидные аналоги имеют свои преимущества: удобство применения – 1 таблетка в сутки, хорошая переносимость. Однако лечение ими многолетнее, иногда пожизненное. Сейчас проводятся клинические испытания, в т. ч. в российских научных центрах, принципиально нового препарата для лечения хронического гепатита В, механизм действия которого основан на блокировании входа HBsAg в клетку. Предварительные результаты обнадеживают.

Какова ситуация с гепатитом D?

Хронический гепатит D, или δ , наиболее сложен для терапии. А между тем средняя скорость его прогрессирования до стадии цирроза печени в 8–10 раз выше, чем хронических гепатитов В и С. На сегодняшний день есть единственный препарат для его лечения – интерферон α , пегилированный или стандартный в высоких дозах. К сожалению, такая терапия приводит к стойкой элиминации вирусной РНК и положительной динамике гистологической картины не более чем у 25% больных. Определенная надежда возлагается на новые препараты для контроля HBV-инфекции, поскольку вирус гепатита D не способен к репликации в отсутствие вируса гепатита В.

Насколько значимы профилактические меры в отношении уменьшения инфицированности вирусными гепатитами?

Вакцинация против гепатита В продемонстрировала высочайшую эффективность еще в 1990-е гг. в странах Юго-Восточной Азии, позволив снизить смертность от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в десятки раз. В России, с учетом существенно более позднего введения вакцинации против HBV-инфекции в календарь прививок, этот феномен только ожидается. По данным А.А. Яковлева (г. Санкт-Петербург), пик госпитализации больных острым гепатитом В пришелся на 1993–1999 гг., а пик летальных исходов вследствие поздних осложнений хронического гепатита В – на 2012–2013 гг. Профи-

лактика гепатита В является одновременно и профилактикой гепатита D.

Алкогольная болезнь печени теперь находится как бы «в тени» вирусных гепатитов?

Если говорить о достижениях в лечении, то, наверное, да. На международных конгрессах алкогольным поражениям печени уделяется значительно меньше внимания, чем вирусным. Но менее актуальной проблема от этого не становится. Летальность, обусловленная тяжелым алкогольным гепатитом и циррозом печени (данные формы нередко сочетаются, взаимно отягощая друг друга), остается очень высокой, при этом возможности патогенетического лечения ограничены. И опять ученые обратили внимание на этиотропную терапию, т. к. понятно, что при продолжении злоупотребления спиртными напитками никакие «гепатопротекторы» пациенту не помогут. Отказ от алкоголя или даже уменьшение его приема представляет собой весьма непростую задачу для большинства больных, поэтому сейчас активно изучаются препараты, снижающие потребность в алкоголе. К ним относятся вещества, влияющие на опиатные, серотониновые и ГАМК-рецепторы.

Насколько понимаю, Вы употребили термин «гепатопротекторы» в кавычках неслучайно?

По моему мнению, которое разделяют многие коллеги-гепатологи, понятие «гепатопротекторы» безнадежно устарело. Не лечат же пневмонию пневмопротекторами, а эндокардит – эндокардопротекторами. Терапия болезней печени, как и других органов, должна быть таргетной, т. е. направленной на конкретную мишень. Необходимо четко представлять механизм действия препарата и назначать его строго в соответствии с закономерностями развития патологического процесса. А «укреплять мембраны», «восстанавливать клетки» и «нормализовывать функции» – просто непрофессионально.

Еще одна проблема – неалкогольная жировая болезнь печени, которая в последние годы стала мультидисциплинарной проблемой. Ее распространенность нарастает или стабилизировалась?

Нарастает. Причем даже в тех странах, где традиционный образ жизни никак не способствует ожирению – например, в Индии. Необходимо заметить, что хотя стеатоз печени чаще всего сопутствует метаболическому синдрому, неалкогольный стеатоз и стеатогепатит могут развиваться у лиц с нормальной и пониженной массой тела. Поэтому «золотым стандартом» диагностики неалкогольной жировой болезни печени остается биопсия печени.

Если неалкогольный стеатогепатит сопряжен с избыточной массой тела, требуется модификация образа жизни – ограничение в рационе жиров и углеводов в сочетании с динамическими физическими нагрузками. Многочисленные исследовавшиеся лекарственные средства не продемонстрировали значимого влияния на скорость прогрессирования патологических изменений печени, в первую очередь фиброза. Не исключено, что это связано с относительно коротким курсом лечения, тогда как заболевание характеризуется многолетним течением.

Есть ли прогресс в лечении аутоиммунных заболеваний печени?

Если рассматривать аутоиммунный гепатит, то у большинства больных эффективны схемы с традиционными иммуносупрессивными препаратами, в первую очередь глюкокортикостероидами. Но в случае резистентности к ним либо выраженных побочных эффектов разработаны альтернативные схемы с селективными иммуносупрессорами. Основным ограничением их широкого внедрения является высокая стоимость.

В отношении первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита основные перспективы связаны с применением производных желчных кислот – лигандов ядерных рецепторов. Наконец, следует упомянуть недавно описанную нозологическую форму – IgG4-ассоциированный холангит, представляющий собой «билиоцентрическую» форму системной IgG4-ассоциированной болезни. При условии своевременной диагностики прогрессирование заболевания в большинстве случаев можно прервать назначением короткого курса глюкокортикостероидов.

Цирроз печени считался финальной стадией патологии печени, при которой возможна только патогенетическая и симптоматическая терапия. Изменилась ли ситуация теперь?

Мы опять возвращаемся к постулату о приоритете этиотропного лечения. Обратимость вирусного цирроза печени при условии стойкой элиминации вируса и недавнем формировании соединительнотканного септ однозначно доказана. Более того, у некоторых пациентов возможно полное восстановление нормальной структуры печени. Но даже если перестройка гистологической структуры печени сохраняется, резко снижается риск декомпенсации заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Декомпенсированный цирроз по-прежнему рассматривается в качестве показания для включения пациента в лист ожидания трансплантации печени.

У нас в стране пока нет лечебной специальности «гепатолог». Кто в основном занимается в России проблемами печени?

Я сожалею, что такой специальности в России нет. Хотя в некоторых субъектах федерации, например, в Московской области, существует должность главного гепатолога. Считаю, что гепатологи должны быть в каждом регионе, как и детские гепатологи, поскольку патология печени у детей имеет свои особенности. Пока болезнями печени занимаются гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, хирурги, трансплантологи. Обязательно должны быть утверждены стандарты оказания помощи, которые должны неукоснительно соблюдаться. Лечить пациентов мы сможем с максимальной эффективностью только при условии поставленной на поток своевременной диагностики и недопущении замены жизненно важных препаратов суррогатами.

Большое Вам спасибо за интервью!

Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»?

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

Профессор А.А. Шептулин

Необычное название статьи, посвященной синдрому раздраженного кишечника (СРК), является своеобразным откликом на доклад одного из самых известных специалистов в области диагностики и лечения нарушений моторики ЖКТ М. Camilleri (США), сделанный им на 21-й Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе (Берлин, 2013) и озаглавленный следующим образом: «СРК через 10 лет: взгляд внутрь хрустального шара» («IBS ten years from now: a look into the crystal ball») [5].

Наверное, каждый врач, которому приходилось сталкиваться с больными, страдающими СРК, согласится, что ошибок в диагностике этого заболевания допускается все еще очень много, а результаты лечения таких пациентов оставляют желать лучшего.

Говоря о нередких ошибках при постановке диагноза СРК, нужно подчеркнуть, что их корни следует искать прежде всего в самих рекомендациях Международной рабочей группы по изучению функциональных заболеваний кишечника («Римские критерии»), последний (III) пересмотр которых состоялся в 2006 г. [11]. Согласно этим критериям, диагноз СРК ставится при наличии у больного рецидивирующих болей и дискомфорта в животе, возникающих по меньшей мере 3 дня в течение 1 мес. на протяжении последних 3 мес. и характеризующихся следующими особенностями: боли уменьшаются после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула. Общая продолжительность жалоб у больных должна быть не менее 6 мес.

Названные рекомендации максимально ограничивают круг лабораторных и инструментальных методов исследования, применяемых для подтверждения диагноза СРК. При отсутствии «симптомов тревоги», или «красных флагов» (лихорадка, кровь в стуле, немотивированное похудение, возникновение первых симптомов заболевания в возрасте старше 40 лет, наличие колоректального рака у родственников, анемия, повышение СОЭ, изменения биохимических проб и др.) предлагается ставить диагноз СРК, ориентируясь всецело на соответствие жалоб больных «Римским критериям», являющимся, по мнению авторов рекомендаций, критериями «позитивного диагноза». «При наличии типичных симптомов СРК и отсутствии «симптомов тревоги», – пишут они, – «требуется мало диагностических тестов» (few tests are required for patients who have typical IBS symptoms and no alarm features), и «...диагноз СРК часто правильно ставится без обследования» (IBS is often properly diagnosed without testing) [11].

Подобные высказывания могут создать иллюзию, что достаточно лишь сопоставить жалобы больного с «Римскими критериями» и при формальном соответствии жалоб данным критериям врач имеет полное право ставить пациенту диагноз СРК. Так ли это на самом деле? У больных с диарейным вариантом СРК признаки лактазной недостаточности выявляются в 38% случаев, тогда как в контрольной группе – лишь в 26% [4]. По другим данным [7], эти различия в частоте оказываются еще более значительными (58 и 28% соответственно). Таким образом, если мы не будем исключать у таких больных наличие гиполактазии, часть из них будут ошибочно вести с диагнозом СРК.

Антитела к глиадину обнаруживаются у больных с диарейной формой СРК в 5 раз чаще, чем в контрольной группе (3,6 и 0,7% соответственно) [4]. Следовательно, если у пациентов с хронической диареей мы не будем определять наличие антител к глиадину, эндомиозию, тканевой трансаминазе, то значительное число больных с целиакией попадет в группу пациентов с диарейной формой СРК. Показано, что у 20% больных целиакией клинические симптомы полностью соответствуют таковым при СРК, а 28% пациентов с целиакией первоначально ставится диагноз СРК [18]. У 18,5% больных с диарейным и смешанным вариантами СРК обнаруживается снижение всасывания желчных кислот. В лечении таких пациентов оказывается эффективным применение колестирамина [2]. Было показано, что у 10% больных с хронической диареей, имеющих нормальную эндоскопическую картину толстой кишки (обычно это служит основанием для постановки больному диагноза СРК), при гистологическом исследовании выявляется картина микроскопического колита, требующего иной, нежели при СРК, схемы лечения [14]. В свою очередь, у 28% пациентов с микроскопическим (лимфоцитарным и коллагеновым) колитом клинические симптомы заболевания сходны с таковыми при СРК [12]. Это означает, что если больным с хронической диареей, обусловленной микроскопическим колитом, не будет проводиться колоноскопия и при этом не будут брать биоптаты из разных отделов толстой кишки, то в немалом проценте случаев этих больных будут вести с диагнозом СРК. Даже у ряда пациентов с активным течением неспецифического язвенного колита и болезни Крона клинические симптомы могут не отличаться от таковых при СРК [21].

D. Sanders [20] показал, что среди больных, котрым на основании «Римских критериев» был выставлен

диагноз диарейного варианта СРК, признаки выраженной экзокринной панкреатической недостаточности (уровень эластазы в кале <100 ЕД/г) обнаруживались у 6,1% пациентов, что, по его мнению, делает целесообразным исключение внешнесекреторной панкреатической недостаточности при постановке диагноза диарейного варианта СРК. Все вышесказанное дало М. Camilleri [5] основание в уже упоминавшемся докладе подвергнуть критике рекомендацию постановки диагноза СРК, ориентируясь на формальное соответствие жалоб больных «Римским критериям». Как отметил М. Camilleri, «диагноз СРК – это диагноз исключения, причем изменился перечень заболеваний, подлежащих исключению» («irritable bowel syndrome – a diagnosis of exclusion, but exclusions have changed»). Он подчеркнул, что полное обследование, включающее определение биомаркеров (уровни лактоферрина и кальпротектина в кале), оценку всасывания желчных кислот в кишечнике, тесты на наличие дисахаридазной недостаточности, определение времени транзита по кишечнику и др., должно вытеснять диагностику, основанную на рутинной оценке критериев. Справедливости ради заметим, что отечественные гастроэнтерологи всегда рассматривали диагноз СРК как диагноз исключения [1].

Другим важным аспектом проблемы СРК остается эффективность лечения больных, страдающих этим заболеванием. Не секрет, что многие врачи скептически относятся к возможностям терапии таких пациентов. («Лечишь их, лечишь, тратишь на них массу времени, а им никогда не становится лучше».) Увы, подобные пессимистические оценки имеют под собой определенные основания. Нельзя забывать, что **СРК является психосоматическим заболеванием**, в развитии которого большую роль играют стрессовые факторы, что делает устранение стрессовой ситуации обязательным условием выздоровления больных [3]. Многие больные с СРК характеризуются высоким уровнем депрессии и тревоги. Вот почему в лечении таких пациентов важное место должны занимать общие мероприятия: объяснение больным механизмов возникновения у них клинических симптомов (education), убеждение больных в отсутствии у них серьезных органических (прежде всего онкологических) заболеваний (reassurance), ведение пищевого дневника с целью выявления возможной связи между употреблением определенных продуктов и возникновением клинических симптомов и др. Естественно, все это отнимает немало времени, и врач, который торопится, никогда не поможет больному с СРК.

Все лекарственные препараты, рекомендуемые для лечения больных с СРК, принято объединять в 3 группы: препараты, применяющиеся для устранения болей; препараты, которые назначаются для купирования диареи; и лекарственные средства, которые используются для борьбы с запорами. Поскольку главными факторами, способствующими возникновению болей у пациентов с СРК, служат нарушения моторики кишечника и расстройства висцеральной чувствительности, основное место в ряду препаратов, применяющихся для устранения болей, занимают спазмолитики. Проведен-

ные метаанализы продемонстрировали, что эффективность их применения колебалась в пределах 53–61% (при эффективности назначения плацебо – 31–41%), а показатели NNT (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли боли (number needed to treat)) составили 2,5–5 [4, 17]. В группу спазмолитиков, применяющихся для лечения СРК, входят прежде всего гиосцина бутилбромид, тримебутин, мебеверин и пинаверия бромид. Гиосцина бутилбромид, механизм спазмолитического действия которого связан с блокадой холинергических рецепторов, считается в США наиболее эффективным препаратом для купирования болей у пациентов с СРК. Это неудивительно, учитывая, что в США на фармацевтическом рынке не лицензированы такие препараты, как мебеверин, тримебутин и пинаверия бромид [4].

Тримебутин является агонистом μ - и κ -опиоидных рецепторов, оказывающим помимо спазмолитического еще и прокинетику действие. Препарат обладает также способностью снижать повышенную висцеральную чувствительность.

Мебеверин осуществляет спазмолитический эффект в результате блокады натриевых каналов. За счет блокады кальциевых каналов препарат препятствует выходу ионов калия из клетки и предупреждает развитие вторичной гипотонии кишечника.

Пинаверия бромид – блокатор кальциевых каналов, который также предупреждает возникновение вторичной гипотонии и снижает висцеральную гиперчувствительность.




Недавно были опубликованы результаты Кокрановского метаанализа, посвященного оценке эффективности спазмолитиков в лечении СРК, в который вошли 29 исследований, включавших 2333 больных, и которые подтвердили, что спазмолитики достоверно более эффективно устраняли боли у пациентов с СРК по сравнению с плацебо (у 58 и 46% больных соответственно; $p < 0,001$, NNT=7) [19].

Препаратами второй линии для лечения болей у пациентов с СРК служат трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Был проведен метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 575 больных, посвященный оценке результатов применения ТЦА (амитриптилина, дезипрамина) при лечении СРК. ТЦА оказались достоверно более эффективными по сравнению с плацебо (NNT=4), особенно при диарейном варианте СРК, поскольку они были способны замедлять транзит содержимого по кишечнику [4]. Метаанализ 5 РКИ, включавших 230 больных СРК, которые получали СИОЗС, свидетельствовал об их более высокой эффективности по сравнению с плацебо (NNT=3,5), особенно при обстипационном варианте заболевания – у этих препаратов имеется дополнительное прокинетику действие [4]. В то же время до сих пор остаются нерешенными вопросы переносимости этих препаратов. Отмечено, что 28% больных прекращают прием ТЦА и СИОЗС вследствие побочных эффектов [4, 6].

Иберогаст®

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

Благодаря направленному действию на гладкую мускулатуру ЖКТ Иберогаст:

-  **Расслабляет и/или тонизирует участки кишечника с нарушенной моторикой**
-  **Уменьшает основные симптомы СРК - спастические боли, чередование запоров и диарей⁴**
-  **Начинает действовать уже через 15 минут⁵**



1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

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

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

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

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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

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

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

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников

«ШТАЙГЕРВАЛЬД Арцнайmittelwerk ГмбХ», Хафельштрассе 5, 64295 Дармштадт, Германия, телефон: +7 495 231 1200

К препаратам, применяющимся для лечения диарейного варианта СРК, относятся пробиотики, агонисты опиоидных рецепторов, невсасывающиеся антибиотики, антагонисты 5-HT₃-рецепторов и ряд препаратов, находящихся пока в стадии клинических испытаний. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа 19 исследований, подтверждающие эффективность пробиотиков (в частности, бифидобактерий) при лечении диарейного варианта СРК. Главной проблемой оценки результатов их применения служат трудности сопоставления между собой различных препаратов с учетом разного состава и дозировок отдельных ингредиентов, а также различной продолжительности лечения [4, 6].

К агонистам опиоидных рецепторов относится хорошо известный препарат лоперамид. Антидиарейное действие данного препарата, не поступающего в системный кровоток и не обладающего центральным эффектом, связано с его способностью угнетать пропульсивную моторику кишечника, повышать тонус анального сфинктера, тормозить секрецию воды в кишечнике. Результаты 2-х опубликованных РКИ, посвященных применению лоперамида при СРК, показали, что препарат урежает частоту дефекации, улучшает консистенцию стула, эффективен при профилактическом приеме, однако не влияет на другие симптомы СРК, в частности, боли [4, 6].

В группе невсасывающихся антибиотиков наибольшую популярность в качестве препарата для лечения диарейного варианта СРК получил рифаксимин. В настоящее время опубликованы результаты 3-х РКИ, включивших 545 больных, в которых рифаксимин применялся у пациентов с диарейным вариантом СРК. Препарат назначался в дозе 1100–1200 мг, продолжительность лечения составляла 10–14 дней. Был отмечен хороший эффект рифаксимины в отношении устранения диареи и метеоризма, сохранявшийся в течение 2,5–3 мес. после прекращения лечения. Однако с учетом хронического течения СРК остается пока нерешенным вопрос о том, в какие сроки можно проводить повторные курсы данного препарата [4, 6].

Антагонисты 5-HT₃-рецепторов замедляют транзит содержимого по кишечнику, снижают тонус толстой кишки, угнетают желудочно-толстокишечный рефлекс, уменьшают висцеральную чувствительность. Препарат этой группы алосетрон был предложен в феврале 2000 г. для лечения диарейного варианта СРК. Однако уже в ноябре 2000 г. его применение было приостановлено в связи с серьезными побочными явлениями (ишемический колит, развивавшийся у 1 из 750 больных, и запоры, возникавшие с частотой 29%). В дальнейшем, с учетом хороших результатов его назначения больным с диарейной формой СРК, подтвержденных 8-ю РКИ, включивших 4987 пациентов, препарат был вновь разрешен для лечения женщин с резистентным течением диарейного варианта СРК при условии строгого рецептурного контроля его назначения.

К препаратам, которые находятся в настоящее время в стадии изучения, но, возможно, со временем най-

дут применение в лечении диарейного варианта СРК, относятся: крофелемер; экстракт дерева *Croton lechleri* из Южной Америки, ингибирующий трансмембранный регулятор хлоридных каналов CFTR; арверапамил; изомер верапамила, селективно блокирующий кальциевые каналы слизистой оболочки кишечника; азидадолин; агонист κ- и антагонист μ-опиоидных рецепторов; рамосетрон; антагонист 5-HT₃-рецепторов, первый опыт применения которого показал отсутствие у него побочного эффекта в виде развития ишемического колита, описанного при применении алосетрона [4]. Группа лекарственных средств для лечения больных с СРК с запорами включает в себя препараты, созданные на основе растительных волокон, слабительные, агонисты 5-HT₄-рецепторов и новые препараты, только что вошедшие или пока не вошедшие в клиническую практику.

Из препаратов, созданных на основе растительных волокон, наибольшую популярность получил псиллиум, содержащий пустые клеточные оболочки подорожника *Plantago ovata*, задерживающие воду, увеличивающие объем кишечного содержимого и стимулирующие таким образом пропульсивную моторику кишечника. Положительный эффект псиллиума был отмечен в 4-х из 6-ти проведенных исследований (NNT=6). Обычно попытки нормализации стула у больных с СРК с запорами начинают с назначения псиллиума и лишь при безуспешности его применения прибегают к слабительным средствам.

Что касается эффективности слабительных препаратов при лечении больных с СРК с запорами, то ее оценка оказывается затруднительной по той причине, что большинство проведенных исследований, посвященных применению слабительных препаратов, включали в себя не вышеуказанных больных, а пациентов с функциональными запорами. Показано, тем не менее, что слабительные средства не устраняют другие симптомы СРК (в частности, боли), а иногда и усиливают их, что служит причиной нередкой неудовлетворенности больных результатами приема слабительных. При лечении СРК с запорами назначаются те же слабительные препараты, что и при функциональных запорах: с осмотическим (полиэтиленгликоль, лактулоза) и стимулирующим механизмами действия (бисакодил, натрия пикосульфат). При этом предпочтение отдается препаратам первой группы.

Метаанализ 5 РКИ свидетельствовал о высокой эффективности полиэтиленгликоля и лактулозы в лечении больных с хроническими запорами (NNT=3). По сравнению с лактулозой полиэтиленгликоль отличается большей эффективностью и лучшей переносимостью [10]. Эти препараты могут применяться в течение длительного времени (до 6–12 мес.).

Бисакодил и натрия пикосульфат, усиливающие перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, играют вспомогательную роль в лечении функциональных запоров и СРК с запорами, что связано с риском развития побочных эффектов при их длительном применении: электролитных нарушений, дегенеративных изменений клеток Мейс-

снеровского и Ауэрбаховского сплетений, привыкания, возникновения «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome»). Поэтому данные препараты применяются короткими курсами (как правило, 2 нед.).

Агонисты 5-HT₄-рецепторов, стимулирующие выделение ацетилхолина в межмышечных нервных ганглиях кишечника и за счет этого усиливающие его пропульсивную активность, включают в себя 3 основных препарата: цизаприд, тегасерод, прукалоприд. Применение цизаприда и тегасерода, несмотря на их высокую клиническую эффективность, в настоящее время прекращено из-за серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Что же касается прукалоприда, то этот препарат продемонстрировал в РКИ высокую эффективность и безопасность. Проблема, однако, состоит в том, что прукалоприд рекомендован в европейских странах для лечения функциональных запоров у женщин, резистентных к слабительным препаратам, но не позиционирован для лечения СРК с запорами, который остается для него показанием off-label (незарегистрированным).

К новым препаратам для лечения СРК с запорами относится любипростон, являющийся производным простагландинов, но без системного действия. Действуя как селективный активатор хлоридных каналов, любипростон усиливает секрецию эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, стимулируя вторично кишечный транзит содержимого. Проведенные РКИ подтвердили эффективность любипростона в лечении хронических функциональных запоров и СРК с запорами. Препарат рекомендован FDA для применения у женщин с обстипационным вариантом СРК. В европейских странах любипростон не лицензирован [4, 6]. Еще одним препаратом, предложенным для лечения СРК с запорами, который находится в настоящее время в стадии изучения, служит линаклотид, являющийся селективным агонистом гуанилатциклазы С энтероцитов. Препарат увеличивает секрецию воды и электролитов энтероцитами и вторично стимулирует моторику кишечника. Было показано, что применение линаклотида у больных с СРК с запорами уменьшает боли в животе (NNT=5,6), увеличивает частоту стула (NNT=2,8), улучшает его консистенцию (NNT=2,4), уменьшает напряжение при дефекации (NNT=3,2) [9]. В настоящее время продолжается III фаза клинических исследований эффективности данного препарата.

Таким образом, оценивая результаты применения различных лекарственных препаратов в лечении СРК, можно сделать вывод о сравнительно невысокой эффективности многих лекарственных средств, широко применяющихся в терапии данного заболевания (например, таких как лоперамид, слабительные средства и др.). Что касается приема препаратов с доказанной эффективностью (алосетрон, тегасерод), то он может сопровождаться серьезными побочными явлениями. Все это определяет необходимость поиска новых лекарственных препаратов для лечения СРК, которые бы отличались высокой эффективностью и безопасностью применения.

В своих рекомендациях по лечению СРК Американский колледж гастроэнтерологов подчеркнул интерес к применению для лечения этого заболевания препаратов растительного происхождения [4]. Одним из них является препарат STW 5 (Иберогаст), который содержит экстракты иберийки горькой, корня дягиля лекарственного, расторопши пятнистой, плодов тмина обыкновенного, чистотела майского, ромашки аптечной, солодки голой, Melissa лекарственной и мяты перечной. Компоненты Иберогаста влияют на 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы, мускариновые M₃-рецепторы, а также опиоидные рецепторы, что влечет за собой нормализацию моторики и висцеральной чувствительности ЖКТ и имеет большое значение для эффективного лечения его функциональных заболеваний [22]. Показано, что Иберогаст способствует расслаблению фундального отдела желудка (улучшению его accommodations) и повышению тонуса антрального отдела. Это объясняет эффективность препарата при лечении функциональной диспепсии, подтвержденную метаанализом РКИ [8, 16, 23].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что Иберогаст эффективен и в лечении СРК. После лечения этим препаратом выраженность болей в животе по 4-балльной шкале Likert была на 1,5 балла ниже, чем после применения плацебо [13]. Достоинством Иберогаста является очень низкая (0,04%) частота побочных эффектов [15].

Таким образом, вместе с M. Camilleri «заглядывая внутрь хрустального шара», можно предположить, что через 10 лет коренным образом изменятся наши подходы к диагностике СРК: на смену выявлению формального соответствия клинических симптомов тем или иным критериям придет комплексная лабораторно-инструментальная диагностика, которая, скорее всего, покажет, что СРК является не единой нозологической формой, а группой заболеваний с различными ведущими патогенетическими факторами. По-видимому, существенно расширится и арсенал лекарственных средств, применяемых при лечении СРК, и растительный препарат Иберогаст займет в нем свое место.

Литература

1. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии. Клинические очерки. Пермь, 2008. 360 с.
2. Bajor A., Rudling M., Tjebknecht H. et al. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in irritable bowel syndrome (IBS) 21.UEGW. Abstracts // UEGJournal. 2013. Vol. 1. Suppl. 1. P. 390.
3. Bennet E.J., Kellow E. Relations between chronic stress and bowel symptoms // Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment (Ed. Camilleri M., Spiller M.C.). W.B. Saunders. London, 2002. P. 27–36.
4. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // Am. J.Gastroenterol. 2009. Vol. 104. Suppl. 1. P. 8–34.
5. Camilleri M. IBS ten years from now: A look into the crystal ball. 21.UEGW. Berlin, 2013. Oral presentation.

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

Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени – учитываем и полостное пищеварение

Профессор В.М. Махов, к.б.н. Т.В. Володина, к.м.н. А.С. Панфёров

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

Органно-нозологический подход к диагностике и лечению в гастроэнтерологии приводит к тому, что заболевания печени, желчевыводящих путей (ЖВП), поджелудочной железы (ПЖ) рассматривают отдельно. На второй план могут отойти проблемы, обусловленные анатомо-физиологическими отношениями органов пищеварительной системы. Выпадение любого звена системы вызывает каскад последующих изменений. К коморбидной патологии приводят и общие этиологические факторы: алкоголь, нарушения липидного и углеводного обмена, дефицит белка в рационе, вирусная и бактериальная инфекция.

Наибольшее внимание привлекает «содружественная» патология печени и ПЖ – главных участников процессов пищеварения и метаболизма. Такая одновременная их вовлеченность определена понятием «гепатопанкреатический синдром» [1].

В терапии необходимость учитывать последствия, обусловленные одновременной дисфункцией печени и ПЖ, возникает при патологии, имеющей значительные общие патогенетические основы – при алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Важнейшим последствием системного сочетания дисфункций органов является нарушение полостного пищеварения

Печень, ПЖ, ЖКТ наиболее подвержены патологическому действию алкоголя. Проявления поражения органов пищеварения при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) имеют ряд особенностей: тяжесть поражения прямо коррелирует с длительностью алкоголизации, патология органов ЖКТ имеет многоорганный системный характер; развитие, последовательность и степень вовлечения в процесс во многом определяются анатомической и функциональной взаимосвязью органов.

К одновременному поражению органов пищеварения при ХАИ приводит ряд факторов, таких как:

- однотипное воздействие алкоголя на клетки и органы;
- единый канал (пищеварительная трубка);
- взаимозависимое участие в процессе пищеварения;
- системный характер метаболизма;
- общность нейрогуморальной регуляции.

При ежедневном употреблении алкоголя в количестве, превышающем 40–60 г (для мужчин) и 20 г (для

женщин), в печени возникают морфологические изменения, объединяемые понятием «алкогольная болезнь печени» (АБП) [2].

В клинике и в эксперименте показана прямая зависимость тяжести поражения печени от длительности ХАИ и количества этанола [3]. **Морфологические изменения в печени при ХАИ проходят следующие этапы [3, 4]:**

- жировая дистрофия;
- гепатит (острый, хронический);
- фиброз;
- цирроз.

При жировой дистрофии печени (ЖДП) количество жира, главным образом триглицеридов (ТГ), достигает более 5% сухого вещества органа [5, 6]. ЖДП составляет до 85% всей патологии печени, вызванной алкоголем [3, 7, 8]. Подчеркивается, что ЖДП не сопровождается воспалительной инфильтрацией портальных трактов.

Алкоголь окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ): 10–15% – в слизистой желудка, 80–85% – в печени, 5% выделяется с мочой в неизменном виде. Ацетальдегид весьма токсичен. Патогенный эффект зависит от количества образовавшегося в цитозоле ацетальдегида, что обусловлено в первую очередь объемом поступившего алкоголя и скоростью его окисления. Темп окисления этанола прямо связан с активностью имеющихся у индивидуума изоферментов АДГ. Количество находящегося в печени ацетальдегида зависит как от темпа его образования, так и от скорости дальнейшего метаболизма. Ацетальдегид при участии альдегиддегидрогеназы трансформируется в ацетил-КоА, далее либо в ацетат, с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды, либо, включаясь в цикл лимонной кислоты, в другие соединения, в т. ч. и жирные кислоты.

При жировой дистрофии прекращение приема алкоголя при отсутствии других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита.

Патогенез накопления ТГ в печени при жировой дистрофии любой этиологии включает следующие основные звенья:

- увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК);
- повышение синтеза липидов в митохондриях гепатоцитов;

- снижение активности β -окисления липидов в митохондриях гепатоцитов;
- замедление элиминации ТГ из печени.

Алкоголь в ткани печени как органический растворитель может повреждать мембраны клеток и митохондрий, но ведущим фактором развития алкогольной ЖДП (АЖДП) считают высокую и длительную концентрацию в ткани печени ацетальдегида и ассоциированное с этим высокое содержание никотинамидадениндинуклеотида. При этом интенсифицируется периферический липолиз, повышается захват печенью жирных кислот. Чрезмерное увеличение в гепатоците количества и размеров жировых включений приводит к фатальному нарушению метаболизма печеночной клетки и ее гибели, т. е. к стеатонекрозу [5, 6].

К некрозу ведет запуск при участии ацетальдегида перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ приводит к увеличению потребности в кислороде в печеночной дольке, развитию гипоксии, особенно в центростремительной зоне. Важным в понимании патогенеза является эффект связывания ацетальдегида с фосфолипидами (ФЛ), что приводит к разрушению клеточной мембраны и мембран митохондрий.

Можно предположить, что на фоне истощения антиоксидантной защиты при ХАИ толчком к развитию оксидантного стресса может служить алкогольный эксцесс, особенно в сочетании с жирной пищей.

J. Ludwig et al. [9] в 1980 г. при исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем, обнаружили гистологическую картину, идентичную таковой при алкогольном гепатите. Динамика этого этиологического варианта патологии печени, получившего название НАЖБП, аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – цирроз печени.

Критерии диагноза НАЖБП [10, 11]:

- данные пункционной биопсии: ЖДП или воспалительные изменения, сходные с изменениями при алкогольном гепатите;
- отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксических дозах;
- отсутствие другой патологии печени.

В России в 2007 г. была проведена скрининговая программа по выявлению распространенности НАЖБП и определению факторов риска развития этого заболевания [12]. При обследовании 30 787 пациентов в поликлинике НАЖБП была отмечена у 26,1% пациентов. В этой группе ЖДП определена у 79,9%, НАСГ – у 17,1%, цирроз печени – у 3%.

Традиционно выделяют 2 этапа (2 «толчка») патогенеза НАЖБП. Первый обусловлен нарушением углеводного и липидного обмена. При этом отмечают высокую роль инсулинорезистентности в патогенезе НАЖБП и НАСГ. Отмечено, что НАЖБП весьма часто сопровождается метаболическим синдромом, при котором инсулинорезистентность является ведущим звеном [13–15].

В соответствии с этапами патогенеза выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение,

сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемия, выявляют высокое содержание ТГ, липопротеинов и СЖК в крови и печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови; гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и метаболический синдром, является патогенетическим фактором, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает скорость β -окисления СЖК и эвакуации липидов из печени. Предполагается, что «первым толчком» при первичном варианте НАСГ становится накопление СЖК в гепатоците. СЖК являются высокореактивным субстратом ПОЛ. Этот процесс с образованием активных радикалов приводит к повреждению митохондрий и клеточных мембран.

Возникло понимание, что только избыточное накопление в печени СЖК необходимо, но недостаточно для возникновения оксидантного стресса. Было сформулировано представление о «втором толчке», приводящем к НАСГ, и о вторичном варианте НАЖБП. В качестве индукторов, дополнительных факторов «второго толчка» рассматривают воздействие лекарств, дефицит в пище антиоксидантов, гормональный дисбаланс.

Список заболеваний и ситуаций, при котором возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения; интенсивное снижение массы тела; длительное, несбалансированное парентеральное питание; болезни накопления. Определены также лекарства, прием которых весьма часто сопровождается развитием НАСГ: амиодарон, глюкокортикостероиды, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, синтетические эстрогены, тамоксифен.

Таким образом, прослеживается общность звеньев патогенеза АБП и НАЖБП: прежде всего активация ПОЛ, окислительный стресс, поражение ФЛ мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Также можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов: алкоголизации, ожирения, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения.

ЖДП характеризуется диффузным патологическим внутриклеточным отложением жира – чаще крупноподельным. В зависимости от интенсивности стеатоза гепатоциты функционируют нормально либо развивается стеатонекроз. ЖДП, как правило, протекает бессимптомно, больные попадают под наблюдение врача случайно, при выявлении гепатомегалии. Функциональные пробы печени мало изменены: у 1/3 больных обнаруживают незначительную неконъюгированную гипербилирубинемия, высокий уровень в крови холестерина и ТГ. Повышение активности АЛТ и АСТ, γ -глутамилтранспептидазы отмечается менее чем в половине наблюдений и следует за алкогольным эксцессом.

Иногда больные предъявляют жалобы на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. Пальпаторно можно определить, что печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. При УЗИ диагностируется диффузная умеренная

гиперэхогенность структуры паренхимы печени. Диагноз должен подтверждаться гистологически.

ПЖ более чувствительна к алкоголю, и поэтому так называемое относительно безопасное для печени количество алкоголя для ПЖ должно быть уменьшено для мужчин в 2 раза, а для женщин – в 3 раза. Концентрация алкоголя в клетках ПЖ достигает 60% от концентрации его в крови. В результате прямого воздействия этанола появляется жировая инфильтрация ПЖ, возникающая из-за увеличения синтеза жирных кислот и уменьшения их окисления. Происходит также увеличение продукции коллагена вследствие возрастания активности глицил–пропил–дипептид–амино–пептидазы. При этом прямое воздействие алкоголя на большой дуоденальный сосок сопровождается спазмом сфинктера Одди.

Употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах всегда приводит к развитию алкогольного хронического панкреатита (АХП). Клиническое инструментальное исследование позволяет выявить при ХАИ все формы, свойственные хроническим панкреатитам (ХП). Прогрессирование АХП приводит к формированию кальцинатов в железе, развитию стеатореи и СД. Отказ от алкоголя не приводит к нормализации структуры ПЖ.

Развитие АЖБП и АХП сочетается с нарушением состояния ЖВП. Так, при УЗИ 286 больных с ХАИ выявлена деформация ЖП у 31% обследованных, утолщение и уплотнение стенки пузыря – соответственно у 58 и 51%, а при ультразвуковой динамической холецистографии диагностирована гипомоторная дискинезия у 48%. При гастродуоденоскопии выявлены папиллит у 52% и недостаточность сфинктера Одди у 22% пациентов. Налицо, таким образом, важное обстоятельство: при АХП часто встречаются факторы патогенеза, присущие и билизависимому ХП. Так, во время выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при АХП холедохопанкреатический рефлюкс выявлен в 8%, а сужение терминального отдела общего желчного протока – в 20% случаев [16].

В клинической картине АЖБП значительную роль играют системные, полиорганные последствия ХАИ: ХП с внешнесекреторной недостаточностью, хронический атрофический гастрит, которые приводят к мальдигестии. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке усугубляет кишечную диспепсию.

Как общие факторы развития АЖБП и НАЖБП можно рассматривать и нарушение пищевого поведения, нарушение углеводного и липидного обмена. У 1/3 больных АЖБП отмечают повышенный индекс массы тела. Это объясняется добавочными алкогольными калориями (1,0 г этанола – 7 ккал), стимулированием алкоголем кислотопродукции, приводящей к усилению аппетита, а также неконтролируемым потреблением пищи с избытком животных жиров и острых закусок. При «голодном» пьянстве возникают дефицит белков в рационе, а также недостаток ненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов, витаминов. Отмечено при ХАИ и повышение в крови содержания ТГ и холестерина. Исследование уровня инсулина и С-пептида в крови при алкоголизме продемонстрировало истинную гиперинсулинемию [17].

Одним из критериев диагноза НАСГ является отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. идентификация НАСГ основана на определении количества употребляемого алкоголя. Следует иметь в виду, что беседа с пациентом редко дает точное представление о количестве употребляемого им алкоголя.

При алкогольном генезе ЖДП можно наблюдать: расширение сосудов носа, инъекированность склер, эритему ладоней, а также увеличение околоушных желез, гинекомастию, контрактуру Дюпюитрена. Данные физикального обследования малоинформативны.

При алкоголь-ассоциированной патологии жалобы на боли менее выражены, полагают, что это эффект обезболивающего, антидепрессивного, эйфорирующего действия этанола.

При АЖБП могут быть симптомы, входящие в «синдром выходного дня», когда в понедельник (после употребления алкоголя в пятницу и субботу) имеют место астенический синдром и синдромы желудочной и кишечной диспепсии. При НАЖБП пациенты предъявляют жалобы, обусловленные чаще всего дискинезией желчного пузыря, характерные для функциональной желудочной диспепсии по варианту либо синдрома эпигастральной боли, либо постпрандиального дистресс-синдрома.

При алкогольном стеатогепатите (АСГ) чаще наблюдают симптомы кишечной диспепсии, при НАСГ – признаки вовлечения в патологический процесс желчного пузыря.

Объективными маркерами ХАИ служат результаты лабораторных исследований:

- повышение активности в крови γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ);
- повышение содержания в крови иммуноглобулинов класса А;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающей активность АЛТ;
- повышение содержания в крови трансферрина (углероддефицитного).

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ зависят от времени, прошедшего с момента употребления алкоголя, но уровень ГГТ при АСГ заметно выше, чем при НАСГ. Это происходит вследствие проявления каналькулярного холестаза в центрлобулярной зоне.

Течение и прогноз и НАСГ, и АСГ также определяет наличие общих факторов прогрессирования, таких как высокая степень ожирения, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, высокая активность печеночных ферментов крови, пожилой возраст, неполноценность питания. Сочетание этиологических факторов АБП и НАЖБП определено как коморбидность. Запрет приема алкоголя считается обязательным при лечении и АЖБП, и НАЖБП.

Коморбидность АЖБП и АХП, а также сосуществующая дисфункция ЖВП являются серьезными причинами нарушения полостного кишечного пищеварения. Стеаторея входит в диагностическую триаду АХП: кальцинаты, стеаторея, СД. Алкоголизация сопровождается бо-

Фестал®

Правильное пищеварение в фокусе



Реклама

Панкреатин

- Компенсирует недостаток ферментов поджелудочной железы
- Улучшает переваривание пищи*

Гемицеллюлаза

- Способствует расщеплению растительной клетчатки
- Уменьшает газообразование в кишечнике*

Желчь

- Компенсирует недостаточность желчевыделительной функции печени
- Корректирует билиарную недостаточность*

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru RU.PAN.14.04.37



*Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Фестал®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФЕСТАЛ®, Регистрационный номер: П N014796/01, Торговое название: Фестал®, Лекарственная форма: драже. Состав. В 1 драже содержатся: активные вещества: панкреатин — 192 мг эквивалентно (амилаза — 4500 FIP ЕД, липаза — 6000 FIP ЕД, протеаза — 300 FIP ЕД); гемицеллюлаза — 50 мг, желчи компоненты — 25 мг. Фармакотерапевтическая группа. Пищеварительное ферментное средство. Код АТХ: А09АА02. Показания к применению. Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите в сочетании с билиарной недостаточностью, диффузные заболевания печени, большие потери желчных кислот, нарушение циркуляции желчных кислот при дискинезии желчевыводящих путей, дисбактериозах, мальабсорбции, нарушение нейрогуморальной регуляции процессов желчеотделения при хроническом гастрите, хроническом дуодените, хроническом холецистите. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, печеночная недостаточность, печеночная кома или прекома, гепатит, гипербилирубинемия, механическая желтуха, желчнокаменная болезнь, эмпиема желчного пузыря, кишечная непроходимость, склонность к диарее, детский возраст до 3 лет. Способ применения и дозы. Назначают по 1–2 драже 3 раза в сутки от нескольких дней до нескольких месяцев. Побочное действие. Аллергические реакции, тошнота, диарея, боли в животе. При длительном применении в высоких дозах возможно развитие гиперурикемии, гиперурикурии.

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФЕСТАЛ®

лее высоким темпом снижения экскреторной функции ПЖ. При НАЖБП также выявлены обстоятельства, способствующие развитию кишечной мальдигестии. Показано, что накопление липидов в гепатоците при НАЖБП приводит к уменьшению продукции первичных желчных кислот и их поступления с желчью в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [18]. Течение СД сопровождается разными проявлениями гастроэнтерологических расстройств и осложнениями [19–21]. Ряд исследователей демонстрируют уменьшение сократимости ЖП у пациентов с СД [22–24].

Тест с определением эластазы-1 выявил более чем у 1/3 больных СД снижение экскреции фермента, причем риск недостаточности ПЖ выше при сочетании СД и ожирения [25].

Продемонстрировано положительное влияние заместительной терапии ферментами ПЖ на структурное и функциональное состояние печени при НАЖБП [26]. Наличие схожих звеньев патогенеза позволяет обсуждать и общие позиции в подходах к лечению АБП и НАЖБП.

Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – главные факторы развития НАЖБП и НАСГ, основными задачами немедикаментозной терапии являются уменьшение калорий в диете за счет, главным образом, жиров и углеводов, увеличение физической нагрузки. Снижение массы тела индивидуализированно. Общие принципы: снижение массы тела медленное (1,5–2 кг за 1 мес.); резкое ограничение приема простых углеводов, насыщенных жиров. Диета должна включать достаточное количество пищевых растительных волокон (30–40 г/сут), целесообразно использовать пшеничные отруби, семя льна.

Отказ от приема алкоголя – важный фактор лечения. Считается, что 1/3 больных прекращает прием спиртного, 1/3 только снижает дозу, а 1/3 продолжает употреблять его в привычном объеме. Прекращают пить, как правило, лица с невысокой толерантностью, отсутствием синдрома похмелья или его слабым проявлением, мнительные (кодирование!) и лица с высоким социальным статусом.

Продолжение употребления алкоголя не служит причиной отказа в лечении. Продемонстрировано, что применение эссенциальных ФЛ (ЭФЛ) на фоне снижения дозы алкоголя уменьшило темп образования фиброза у пациентов по сравнению с получавшими плацебо [27].

Важнейшим патогенетически обоснованным, хорошо себя зарекомендовавшим средством, направленным на устранение повреждающих эффектов основных звеньев патогенеза ЖДП, являются ЭФЛ [28, 29].

ЭФЛ – это фосфатидилхолин, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая (около 70%), а также линоленовая и олеиновая. Фосфатидилхолин, содержащий большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обозначают термином «полиенилфосфатидилхолин» (polyenylphosphatidilcholine, PPC). Здоровый человек получает полиненасыщенные жирные кислоты с пищей,

главным образом из растительных масел. В промышленных целях для создания лекарственных препаратов РРС экстрагируют из соевых бобов. В состав РРС входит 1,2-дилинолеилфосфатидилхолин, обладающий наиболее высокой биодоступностью и являющийся активным ингредиентом ЭФЛ.

Лекарственным препаратом, содержащим 300 мг ЭФЛ в 1 капсуле, является **Эссенциале® форте Н**.

Эссенциале® форте Н занимает ведущую позицию в группе гепатопротекторов. Препарат широко и успешно применяют во многих странах мира более 50 лет [30]. Эффективность и безопасность Эссенциале® форте Н продемонстрированы в большом количестве клинических исследований, в т. ч., что важно, в двойных слепых. Препарат Эссенциале® форте Н – наиболее изученный среди препаратов, содержащих ЭФЛ.

Позитивное влияние на метаболизм клеточных мембран и митохондрий, антиоксидантный эффект, нормализующее влияние на липидный обмен явились залогом успешного применения Эссенциале® форте Н при АЖБП и НАЖБП с учетом «перекреста» патогенеза [31, 32]. Более того, показано, что содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц [33].

Полостное пищеварение как при АЖБП, так и при НАЖБП подвержено воздействию факторов, приводящих к нарушению расщепления нутриентов. Выявление нарушения полостного пищеварения с развитием мальдигестии – преобладающее показание к назначению полиферментной заместительной терапии.

При АЖБП превалирующими причинами кишечной диспепсии являются снижение внешней секреции ПЖ и дефекты функционирования ЖВП, при НАЖБП преобладают изменение состава желчи, дискинезия ЖП и нарушение энтеральной энзимопродукции.

В подобных клинических ситуациях целесообразно назначение комбинированных заместительных средств, содержащих панкреатин, желчь и гемицеллюлозу. К таким средствам относится хорошо зарекомендовавший себя **Фестал** [34]. Одно драже, покрытое кислотоустойчивой оболочкой, содержит 192,0 мг панкреатина. В единицах Международной фармацевтической федерации это количество эквивалентно 6000 ЕД липазы, 4500 ЕД амилазы, 300 ЕД протеазы. Препарат также включает гемицеллюлазу – 50,0 мг и компоненты желчи – 25,0 мг.

Панкреатин Фестала, поступив в ДПК, включается в кишечное пищеварение, возмещая недостаток ферментов или дополняя панкреатические энзимы. Наличие в препарате желчных кислот и гемицеллюлазы значительно расширяет зону эффективности препарата. Желчные кислоты Фестала самостоятельно эмульгируют жиры в случае сниженной продукции печенью первичных желчных кислот, а также при неадекватном или некоординированном поступлении желчи в ДПК. Таким образом, имеет место заместительная желчестерапия.

Следует учесть, что желчные кислоты Фестала стимулируют секреторную активность ПЖ и ускоряют моторику кишечника. Они являются истинными холерети-

ками и способствуют увеличению поступления желчи в кишечник. Это сопровождается интенсификацией бактерицидного действия желчи, уменьшением контаминации.

Важным моментом, требующим особого обсуждения при приеме препарата, является стимуляция внешнесекреторной функции ПЖ. Понятно, что при болевом хроническом и остром панкреатите такой эффект неприемлем, препарат не рекомендован и при обострении ХП. В перечень противопоказаний из-за наличия желчи входят гипербилирубинемия, механическая желтуха и эмпиема желчного пузыря.

Гемицеллюлаза в составе препарата способствует уменьшению кишечной диспепсии. Фермент расщепляет полисахариды растительной клетчатки, что снижает газообразование и клинически проявляется уменьшением метеоризма.

Анализ возможностей Фестала позволяет применять его при АЖБП и НАЖБП наряду с Эссенциале® форте Н. Терапия Эссенциале® форте Н патогенетически обоснована и приемлема при любой этиологии жировой дистрофии. Необходимость введения курса Фестала обусловлена состоянием внешней секреции ПЖ, желчеобразующей функции печени, тонусом ЖП.

Длительность совместного курса Эссенциале® форте Н и Фестала определяется следующим образом: Эссенциале® форте Н принимают по 2 капсуле 3 р./сут не менее 3 мес., курсы повторяют 2–3 р./год. Срок терапии Фесталом определяется клиникой кишечной диспепсии, степенью стеатореи, статусом ЖП при УЗИ и может составить от 3–4 нед. до нескольких месяцев.

Комбинированная терапия препаратами Эссенциале® форте Н и Фестал целесообразна при сочетании ЖДП, первичной или вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ, дисфункции ЖВП.

Патогенетически обоснованное совместное применение Эссенциале® форте Н и Фестала позволяет оптимизировать терапию ЖДП любой этиологии в сочетании с панкреатической и билиарной недостаточностью.

Литература

- Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Гитель Е.П. и др. Гепатопанкреатический синдром при хроническом алкоголизме // Тер. архив. 1987. № 12. С. 68–71.
- Моисеев С.В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни // Врач. 2004. № 9. С. 15–18.
- Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. 2003. № 2. С. 13–20.
- Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 1. С. 90–95.
- Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 27–34.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое рук. / пер. с англ. под ред. З.Т. Апросной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 859 с.
- Костюкевич О.И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии // РМЖ. 2007. № 2. С. 62–67.
- Моисеев В.С. Проблемы диагностики и лечения алкоголь-ассоциированной патологии: Лекции для практикующих врачей. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. С. 370–381.
- Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B. Ob Bj Nonalcoholic statohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin Proc. 1980. Vol. 55. P. 434–438.
- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. 2000. № 2. С. 41–45.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 35–40.
- Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ. 2011. № 28. С. 1717–1721.
- Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? // РМЖ. 2011. № 11. С. 1038–1046.
- Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: МИА, 2010. С. 142.
- Larter C.Z., Farrell G.C. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat // J. Hepatol. 2006. Vol. 44. P. 253–261.
- Махов В.М. Диагностика и лечение алкогользависимой патологии органов пищеварения. М., 2005. С. 24.
- Махов В.М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н. Оценка гормонопродуцирующей функции поджелудочной железы при хроническом алкоголизме // Лабораторное дело. 1987. № 1. С. 16–21.
- Marschall H.-U., Einarsson C. Gallstone disease // Journal of Internal Medicine. 2007. Vol. 261. P. 529–542.
- Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium Medicum. 2007. № 2.
- Полунина Т.Е. Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 36–42.
- Ebert E.C Gastrointestinal complications of diabetes mellitus // Dis.Mon. 2005. Vol. 51 (12). P. 620–663.
- G roy M., G venger N., Isiklar I., Tatal E., Ozin B., Boyacioglu S. The effect of cispamide on gallbladder contractility in type II diabetic patients // Hepatogastroenterology. 2001 Sep-Oct. Vol. 48 (41). P. 1262–1265.
- Gaur C., Mathur A., Agarwal A., Verma K., Jain R., Swaroop A. Diabetic autonomic neuropathy causing gall bladder dysfunction // J Assoc Physicians India. 2000 Jun. Vol. 48 (6). P. 603–605.
- Sharma M.P., Saraya A., Anand A.C., Karmarkar M.G. Gall bladder dysmotility in diabetes mellitus – an ultrasound study // Trop Gastroenterol. 1995 Jul-Sep. Vol. 16 (3). P. 13–18.
- Nunes A.C., Pontes J.M., Rosa A., Gomes L., Carvalheiro M., Freitas D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus // Am J Gastroenterol. 2003 Dec. Vol. 98 (12). P. 2672–2675.
- Nagai M., Sho M., Satoi S., Toyokawa H., et al. Effects of pancrelipase on nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Mar. Vol. 21 (3). P. 186–192.
- Бувеев А.О., Ешау В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита // Клини. перспект. гастроэнт. и гепатол. 2012. № 1. С. 27–34.
- Мишушкин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // Consilium Medicum. Экстра-выпуск. 2001, с. 9–11.
- Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // Consilium Medicum. Экстра-выпуск. 2001. с. 3–5.
- Kurtz E. The essential phospholipids in hepatology – 50 years of experimental and clinical experiments // Gastroenter. 1991. Vol. 29. Suppl. 2. P. 7–13.
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий врач. 2010. № 2. С. 18–24.
- Калинин А.В. Эссенциале форте Н – опыт применения препарата при алкогольной болезни печени // Consilium Medicum. Экстра-выпуск. 2001.
- Шульпекова Ю.О. Алкогольная болезнь печени: опираясь на замечательные работы Чарльза С. Либера // РМЖ. 2010. № 13. С. 815–818.
- Самсонов А.А. Фестал как базовый элемент в коррекции диспепсических расстройств // РМЖ. 2013. № 13. С. 685–690.

Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей

Профессор В.П. Новикова¹, Е.А. Осмаловская², к.м.н. Е.Ю. Калинина²

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Актуальность проблемы

Хронический гастродуоденит (ХГД) рассматривается сегодня как гетерогенное заболевание, в этиологии которого играет роль не только хеликобактериоз, но и глистно-паразитарные инвазии, вирусные инфекции и другие инфекционные и неинфекционные агенты [1]. Особое внимание приковано сегодня к проблеме лямблиоза (жирдиоза), что обусловлено широким распространением этого паразитарного заболевания у детей во всем мире [2–5]. По данным некоторых авторов, заболеваемость лямблиозом среди детей составляет 350 на 100 тыс. Пораженность лямблиозом детей, посещающих детские учреждения, доходит до 35% [6–8]. Учитывая также высокую частоту хеликобактериоза у детей в России [9], можно сделать предположение о значительном количестве детей с сочетанием этих 2-х этиологических агентов. Однако частота сочетания лямблиоза и хеликобактериоза у детей мало изучена.

Сведения о глубине и характере структурных изменений кишечной слизистой при лямблиозе противоречивы. По данным одних авторов, при инвазии лямблиями происходит развитие значительных изменений слизистой вплоть до полной атрофии ворсин [10–12]; другие отрицают способность простейших вызывать подобные изменения [13, 14]. Описана различная морфологическая картина при первичном и вторичном лямблиозе, остром и хроническом течении инвазии [15–18], хорошо изучены изменения дуоденальной слизистой оболочки при хеликобактериозе [9, 19]. Однако особенности сочетанных поражений при хеликобактериозе и лямблиозе в доступной литературе не описаны.

К настоящему времени накоплен значительный опыт антипротозойного лечения у детей [20–22]. В последние годы показаны высокая эффективность и безопасность нифуратела в лечении лямблиоза [20, 23–25]. Рабочим протоколом диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г., принятом на съезде детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, нифурател отнесен к препаратам первой линии в лечении лямблиоза [26]. Эффективность препарата при сочетании лямблиоза и хеликобактериоза не изучена, в то время как сегодня нифурател все чаще входит в состав эрадикационных схем терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), особенно в регионах с высо-

кой резистентностью этой бактерии к антибиотикам [9]. Макмирор рекомендован стандартами Министерства здравоохранения и стандартами НОГР в составе первой и второй линии антихеликобактерной терапии [27].

Макмирор (нифурател) – оригинальный препарат, обладающий антибактериальной, противопаразитарной, фунгицидной активностью. Биодоступность составляет 95%. Нифурател вмешивается в метаболические процессы на уровне бактериальной клетки, препятствует росту и размножению микроорганизмов. К нифурателю не развивается резистентность. Побочные эффекты (аллергические реакции) крайне редки. Препарат хорошо переносится и взрослыми, и детьми. В отличие от других препаратов нитрофуранового ряда, в элиминации которых принимает участие печень, Макмирор практически полностью выводится почками. Важно, что, препятствуя развитию перекрестной резистентности к другим антибиотикам (аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, линкозамидам, стрептограминам и т. д.), Макмирор сохраняет нормальный уровень бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике.

Макмирор выпускается в таблетках по 200 мг по 20 таблеток в упаковке. В связи с последними рекомендациями по лечению лямблиоза детям необходимо принимать препарат из расчета 30 мг/кг/сут в 2–3 приема [26].

Макмирор имеет большую доказательную базу клинических исследований, в т. ч. в педиатрии.

Цели нашего исследования: оценить частоту сочетания хеликобактериоза и лямблиоза у детей, клинико-морфологические особенности гастродуоденитов при сочетанном поражении и эффективность терапии указанных заболеваний.

Материалы и методы

На базе КДЦ № 2 для детей ГУЗ «Поликлиника № 23» обследованы 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с морфологически верифицированным диагнозом «хронический гастродуоденит». Всем детям было проведено стандартное гастроэнтерологическое обследование, включающее фиброгастродуоденоскопию с биопсией из тела и антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки. Критериями исключения из исследования были тяжелые органические заболевания органов

пищеварения или их осложнения, например, язвенная болезнь, опухоли, дивертикулез кишечника, воспалительные заболевания кишечника, целиакия на момент включения в исследование.

Первичная диагностика лямблиоза осуществлялась методом микроскопии кала 3-кратно в непоследовательные дни с использованием консерванта и формалин-эфирного обогащения. Пациент считался инфицированным лямблиями при положительном результате хотя бы одного из анализов. Контроль эрадикации осуществлялся через 2 нед. после завершения антипротозойной терапии 3-кратной микроскопией кала в непоследовательные дни с использованием консерванта и формалин-эфирного обогащения и однократным определением антигена лямблий методом полимеразной цепной реакции в лаборатории Института экспериментальной медицины. Пациент считался излеченным при всех отрицательных анализах и неизлеченным при положительном результате хотя бы одного исследования, проведенного указанными методами.

Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась на основе совпадения результатов комплекса методов, таких как дыхательный уреазный тест Хеликосенс, морфологический метод, Хелпил-тест. Контроль эрадикации *H. pylori* проводили через 6 нед. после окончания эрадикационной терапии дыхательным уреазным тестом Хеликосенс. Морфологическое и морфометрическое исследования биоптатов проводились по модифицированной визуально-аналоговой шкале полуколичественным методом. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с помощью пакета Statistica for Windows (версия 6.0).

Полученные результаты

Проведенные нами исследования показали, что частота хеликобактериоза в изученной группе оказалась высокой и составила 85%, лямблиоз диагностирован у 35,1% детей с ХГД, а у 27,6% обследованных имели место сочетанная инфекция *H. pylori* и лямблиоз. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для оценки клинико-морфологических особенностей гастродуоденитов при сочетанном поражении *H. pylori* и лямблиями мы сравнили 2 группы пациентов: 26 детей с *H. pylori*-ассоциированным ХГД и лямблиозом и 54 ребенка только с *H. pylori*-ассоциированным ХГД. Сравнение показало,

что в группе с сочетанной этиологией заболевания преобладали мальчики (50 и 35,2%, $p < 0,05$) меньшего возраста (средний возраст – 12,3±2,66 и 13,16±3,14 года). У них чаще ХГД сопутствовали дискинезии желчевыводящих путей (80,77 и 75,93%, $p < 0,05$), хронический панкреатит (11,54 и 3,7%, $p < 0,05$); реже – эрозивный

МАКМИРОР®

таблетки 200 мг **нифурател**

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

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность 97–100% в лечении лямблиоза¹
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до 92–96% благодаря низкой резистентности *H.pylori* к нифурателу²
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника³
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий⁴
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень^{1,3,4}



БАКТЕРИИ

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

ПРОСТЕЙШИЕ

- *Lambia intestinalis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Entamoeba histolytica*

ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

- *Candida albicans*
- *Microsporium* spp.
- *Trichophyton* spp.



1. Ковалькина С.Ю. и др. Эффективность и переносимость применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005, т.4, №5
 2. Шарфасов П.Л., 2002, VII Конгресс Педиатров РФ
 3. Горелов А.В. и др. Макмирор в лечении острой кишечной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2006, т.4, №2
 4. Ковалькина С.Ю. и др. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006, т.5, №4



рефлюкс-эзофагит (0 и 12,96%, $p < 0,05$). У детей с сочетанной инфекцией также чаще диагностировались заболевания других органов и систем: нейродермит (26,92 и 14,81%, $p < 0,05$), пыльцевая аллергия (7,69 и 5,56%, $p < 0,05$), витилиго (3,85 и 0%, $p < 0,05$), хронический тонзиллит (50 и 25,93%, $p < 0,05$). При сочетании инфекций чаще наблюдались нарушения трофологического статуса: белково-калорийная недостаточность (34,62 и 25,93%, $p < 0,05$) и ожирение (15,38 и 11,1%, $p < 0,05$); чаще выявлялись симптомы полигиповитаминозов и дефицита минералов: выпадение волос, дистрофия ногтей (11,54 и 5,56%, $p < 0,05$), нарушения зубной эмали, множественный кариес (11,54 и 5,56%, $p < 0,05$), хейлит, заеды (23,08 и 12,96%, $p < 0,05$), пигментация на коже (23,08 и 5,56%, $p < 0,05$), повышенная кровоточивость (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), нарушение внимания (19,23 и 11,1%, $p < 0,05$).

В группе с сочетанной этиологией ХГД болевой абдоминальный синдром чаще характеризовался длительными болями в животе (11,54 и 0%, $p < 0,05$), локализующимися в эпигастральной области (57,69 и 48,15%, $p < 0,05$), около пупка (57,69 и 42,59%, $p < 0,05$) и по всему животу (3,85 и 0%, $p < 0,05$), чаще возникающими после еды (26,92 и 18,52%, $p < 0,05$) или физической нагрузки (11,54 и 1,85%, $p < 0,05$), реже – ночью (3,85 и 9,26%, $p < 0,05$).

Из диспепсических явлений в группе с сочетанной этиологией ХГД чаще отмечались снижение аппетита (50 и 35,19%, $p < 0,05$), тошнота (65,38 и 37,04%, $p < 0,05$), рвота (46,15 и 16,67%, $p < 0,05$), отрыжка пищей (42,31 и 24,07%, $p < 0,05$), изжога (34,62 и 24,07%, $p < 0,05$). Чаще определялись нарушения стула: поносы (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$), неустойчивый стул (30,77 и 18,52%, $p < 0,05$), жирный стул (7,69 и 1,85%, $p < 0,05$), «овечий» стул (11,54 и 3,7%, $p < 0,05$), полифекалия (3,85 и 0%, $p < 0,05$).

В группе с сочетанной этиологией ХГД отмечались более короткий срок заболевания (34,62 и 7,41%, $p < 0,05$), заболевания ЖКТ у ближайших родственников (80,77 и 62,96%, $p < 0,05$), лямблиоз в анамнезе (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$).

Объективное обследование детей показало, что при хеликобактериозе и лямблиозе чаще обнаруживаются сухость кожи (80,77 и 44,44%, $p < 0,05$), фолликулярный гиперкератоз (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), дистрофия ногтей (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), сглаженность сосочков языка (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$), определяется пониженное АД (19,23 и 12,96%, $p < 0,05$), при пальпации обнаруживается болезненность в пилородуоденальной зоне (46,14 и 37,04%, $p < 0,05$), эпигастральной области (88,46 и

61,11%, $p < 0,05$), левом подреберье (42,3 и 14,81%, $p < 0,05$), определяется положительный симптом Менделя (34,62 и 18,52%, $p < 0,05$). При УЗИ чаще выявляли осадок в желчном пузыре (15,38 и 5,56%, $p < 0,05$), эндоскопически чаще выявлялся поверхностный дуоденит (11,54 и 1,85%, $p < 0,05$).

Гистологическое исследование показало, что при сочетанной этиологии ХГД чаще диагностируется выраженное воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (38,46 и 20,37%, $p < 0,05$), чаще выявляются умеренная лимфоплазмациитарная инфильтрация (100 и 88,89%, $p < 0,05$) и фиброз стромы дуоденальной слизистой (34,62 и 25,93%, $p < 0,05$). Морфометрическое исследование выявило уменьшение общей толщины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки ($602,73 \pm 324,09$ и $661,536 \pm 153,953$; $p < 0,05$) и снижение коэффициента ворсина/крипта ($2,28 \pm 1,95$ и $3,31 \pm 1,22$, $p < 0,05$).

Эффективность эрадикационных схем терапии инфекции *H. pylori* оценивалась в процессе динамического наблюдения за 80 пациентами в возрасте от 7 до 17 лет с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. У всех пациентов использовались эрадикационные тройные схемы. Нами применялись следующие схемы.

Схема № 1: омепразол (20 мг 1 р./сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + фуразолидон (20 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Схема № 2: омепразол (20 мг 1 р./сут) + кларитромицин (15 мг/кг) + тинидазол (500 мг 2 р./сут); курс – 7 дней.

Схема № 3: омепразол (20 мг 1 р./сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + Макмирор (15 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Схема № 4: рабепразол (10 мг/сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + Макмирор (15 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Все пациенты, независимо от применяемой эрадикационной схемы, получали пребиотик лактофильтрум с интервалом не менее 3 ч после приема медикаментов по соответствующей схеме.

Эффективность эрадикации лямблий оценивалась в процессе динамического наблюдения за 26 пациентами в возрасте от 7 до 17 лет с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и лямблиозом, получающими лечение по схемам № 3 и № 4.

Эффективность эрадикации *H. pylori* на фоне различных схем терапии представлена в таблице 2. Макси-

Таблица 1. Этиологическая структура ХГД у детей

Этиология	Число больных (абс.)	Число больных (%)
ХГД, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	54	57,4
ХГД, ассоциированный с <i>H. pylori</i> , лямблиоз	26	27,6
Лямблиоз	7	7,5
Невыявленная этиология	7	7,5
Итого	94	100

Таблица 2. Эффективность эрадикации *H. pylori* на фоне применения различных антихеликобактерных схем терапии

Схемы	Число больных (абс.)	Эрадикация (%)
№ 1. Омепразол + амоксициллин + фуразолидон	15	73,3
№ 2. Омепразол + кларитромицин + тинидазол	15	66,6
№ 3. Омепразол + амоксициллин + Макмирор	30	80
№ 4. Рабепразол + амоксициллин + Макмирор	20	85

Таблица 3. Клинические проявления побочных действий препаратов при терапии по различным эрадикационным схемам

Схемы	Головная боль	Тошнота, рвота	Диарея	Метеоризм	Аллер. сыпь
№ 1. Омепразол + амоксициллин + фуразолидон	1 6,6%	4 26,6%	1 6,6%	2 13,3%	1 6,6%
№ 2. Омепразол + кларитромицин + тинидазол	2 13,3%	2 13,3%	1 6,6%	3 20%	0
№ 3. Омепразол + амоксициллин + Макмирор	1 3,3%	1 3,3%	1 3,3%	2 6,6%	1 3,3%
№ 4. Рабепразол + амоксициллин + Макмирор	1 5%	2 10%	2 10%	3 15%	0

мально эффективным было лечение по схемам № 3 и № 4, минимально – по схемам № 1 и № 2.

Нами проведен корреляционный анализ эффективности эрадикации и приема препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии. Выявлена положительная корреляционная зависимость между наличием в схеме амоксициллина ($r=0,5$, $p<0,05$), Макмирора ($r=0,48$, $p<0,05$), рабепразола ($r=0,6$, $p<0,05$) и положительным эффектом терапии.

Эффективность эрадикации лямблий на фоне схем с включением препарата Макмирор составила 84,6%. Хотя в процессе лечения побочные эффекты препаратов были отмечены во всех группах пациентов, частота их на фоне применения пребиотика была невысокой. Клинические проявления побочных действий препаратов при терапии по различным схемам представлены в таблице 3.

Следует отметить, что ни у одного пациента эрадикационная терапия не была прервана из-за выраженных побочных эффектов. Как видно из таблицы 3, наибольший процент побочных действий отмечен у пациентов, получавших лечение по схеме, в которую был включен фуразолидон. Наиболее часто наблюдались тошнота, метеоризм, головная боль, диарея (13,3–26,6%).

Таким образом, исследования показали, что сочетание лямблиоза и хеликобактериоза встречается у трети детей с ХГД. Лямблиоз утяжеляет течение *H. pylori*-ассоциированного гастродуоденита. Продемонстрирована высокая эффективность эрадикационного лечения по схемам с включением препарата Макмирор как против лямблий, так и против *H. pylori*.

Литература

1. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Калинина Е.Ю., Цех О.М. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 2. Т. 55. С. 81–86.
2. Ириков О.А., Продеус Т.В. Зараженность простейшими кишечника детских коллективов г. Москвы // *Мед. паразитол.* 2007. № 1. С. 11–13.
3. Tkachenko M.A., Paikov V. L., Chappell C.L. Giardiasis and chronic abdominal pain: epidemiologic study among children of St.-Petersburg (Russia) // *Inflammatory bowel diseases and recurrent abdominal pain: III International Falk symposium on pediatric and surgical gastroenterology*. Basel. 1996. A 25.
4. Yoder J.S., Gargano J.W., Wallace R.M. et al. Giardiasis surveillance. United States. 2009–2010. *MMWR Surveill Summ* 2012. Vol. 61. P. 13.

5. Sagebiel D., Weitzel T., Stark K., Leitmeyer K. Giardiasis in kindergartens: prevalence study in Berlin, Germany. 2006 // *Parasitol Res.* 2009. Vol. 105. P. 681.
6. Бандурина Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей: Учебное пособие. СПбМАПО. СПб., 2000. 37 с.
7. Поляков В. Е., Иванова И.А., Казакова С.И. Лямблиоз у детей и подростков // *Русский медицинский журнал*. 2004. № 6. С. 47–50.
8. Авдохина Т.И., Константинова Т.Н., Кучера Т.В., Горбунова Ю.П. Лямблиоз. М., 2003. 32 с.
9. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. 587 с.
10. Калачева Р.М., Надеждин А.С. Диагностика жидриазы у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2005. Т. 3. № 1. С. 56–61.
11. Калинина Е.Ю., Новикова В.П., Комиссарова М.Ю., Юрьев В.В. Хронический дуоденит у детей с лямблиозом (клинико-морфологический анализ): Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. Т. 1. М., 2006. С. 191–193.
12. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М., Чиненова Л.В. Современное течение лямблиоза у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2008. № 2. 6. С. 6–10.
13. Пайков В.Л. Хронические энтериты и колиты у детей. СПб., 1998. С. 57–58.
14. Апостолов Б.Г., Пайков В.Л., Соколова М.И. с соавт. О роли лямблиозной инвазии при заболеваниях органов пищеварения у детей // *Педиатрия*. 1978. № 3. С. 43–46.
15. Hartong W.A., Gourley W. K., Arvanitakis C. Giardiasis: clinical spectrum and functional-structural abnormalities of the small intestinal mucosa // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. P. 61–69.
16. Oberhuber G., Kastner N., Stolte M. Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases // *Scand J Gastroenterol*. 1997. P. 32–48.
17. Bataga S.M., Toma F., Mocan S., Bataga I. Giardia lamblia and duodenal involvement // *Bacteriol. And Virusol. Epidemiol.* 2004. № 3–4. Vol. 49. P. 145–150.
18. Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Аничков Н.М. Морфологические и морфометрические особенности хронического дуоденита у детей с первичным, перенесенным и рецидивирующим лямблиозом: Мат-лы Всеросс. конф. с межд. участием, посв. 100-летию Российского общества патологоанатомов. СПб., 9–10 октября 2009 г. BioVitrum. С. 241–242.
19. Цех О.М. Морфофункциональные особенности двенадцатиперстной кишки при HP-ассоциированном хроническом гастродуодените у детей и взрослых: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 25 с.
20. Escobedo A.A., Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007. № 8. Vol. 12. P. 1885–1902.
21. Busatti H., Santos J.F.G., Gomes M.A. The old and new therapeutic approaches to the treatment of giardiasis: Where are we? // *Biologics: Targets and Therapy*. 2009. Vol. 3. P. 273–287.
22. Лямблиоз: учебное пособие / под ред. В.П. Новиковой, М.К. Бехтеревой, С.В. Бельмера. 2-е изд., доп. и перераб. СПб.: ИнформМед, 2014. 124 с.
23. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005. № 4. Т. 5. С. 2–4.
24. Горелов А.В., Каджаева Э.П., Усенко Д.В. Макмирор в лечении острых кишечных инфекций у детей // *Инфекционные болезни*. 2006. № 1. Т. 4. С. 2–5.
25. Осмаловская Е.А., Волчек И.В., Острецова И.Н., Уразгалиева И.А. Метод индивидуализированного подбора препаратов в лечении рецидивирующего лямблиоза на основе SS/SH-теста // *Медицинский академический журнал*. 2010. № 5. Т. 10. С. 105–106.
26. Бельмер С.В., Новикова В.П. Лямблиоз у детей: принципы базисной терапии (на основании рабочего протокола диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г.) // *PMJ*. 2013. № 24. С. 1201–1205.
27. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое московское соглашение), приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 5.

Запоры у детей: диагностика и лечение

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

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

Введение

Одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения как у взрослых, так и у детей занимают запоры. Важное медико-социальное значение проблемы запоров определяется не только высокой их распространенностью среди разных групп населения, но и значительным снижением качества жизни таких больных. Запор у ребенка – серьезное психологическое страдание как для него, так и для его семьи. Качество жизни у детей с запорами достоверно ниже, чем у детей, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) или гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью, и сравнимо с таковым у больных ревматоидным артритом, сахарным диабетом, хронической аллергией [1–3].

Каждый второй-третий трудоспособный взрослый и каждый четвертый ребенок страдают запорами [4–8]. Более чем у трети детей с этой проблемой заболевание принимает хроническое течение. У 35% девочек и 55% мальчиков, страдающих запорами, наблюдается энкопрез, а у 4% детей с хроническим запором отмечается каломазание [7].

Установить истинную распространенность запоров у детей затруднительно ввиду недооценки родителями серьезности проблемы и в связи с этим низкой обращаемости к врачу, а также из-за отсутствия единых критериев для постановки диагноза. Наличие множества возрастных и индивидуальных детских особенностей строения и развития толстой кишки обуславливает значительную вариабельность частоты стула у ребенка.

Терминология и классификация

Запор (от лат. constipatio) (по W.G. Thommpson, 1999 [9]) – нарушение функции кишечника, выражающееся:

- увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой;
- затруднением акта дефекации;
- чувством неполного опорожнения кишечника;
- отхождением малого количества кала повышенной плотности.

Для описания формы стула гастроэнтерологи используют Бристольскую шкалу [10], включающую 7 типов стула: от «овечьего» (1-й тип) при значительном

удлинении транзита кишечного содержимого до жидкого «водянистого» (7-й тип) – при ускоренном пассаже.

«Римские критерии III» [11] (PK III, 2006) разделяют функциональные расстройства у новорожденных и детей раннего возраста (0–3 года: G7 – запор) и у детей и подростков (4–18 лет: H3a – функциональный запор). PK III (табл. 1) являются важным диагностическим инструментом для определения состояния запора – подчеркиваются хронический характер его течения и преимущество важности прочих симптомов над частотой дефекации. Несмотря на ряд альтернативных определений (Американской ассоциации гастроэнтерологов, Американской коллегии гастроэнтерологов, NICE-рекомендации и др.) применение PK III показало оптимальную объективность во многих клинических исследованиях среди детей и взрослых, что используется педиатрами на практике каждый день. Применение PK III позволяет сократить число ненужных дополнительных исследований, поможет унифицировать исследования по проблеме диагностики и лечения запоров.

Отличить острый, или транзиторный, запор от хронического легко на основании данных анамнеза, указывающих на возникшее недавно нарушение стула в связи с изменением особенностей питания, физической активности, образа жизни ребенка. Внимательный анализ и коррекция выявленных нарушений в большинстве случаев приведут к нормализации стула.

Запоры принято подразделять на первичные (функциональные, идиопатические) и вторичные, свя-

Таблица 1. «Римские критерии III» (2006) для функционального хронического запора у детей [11]

На протяжении по меньшей мере 1-го из 2-х мес. для ребенка до 4-х лет, минимум 1 р./нед. в течение 2-х мес. для ребенка старше 4-х лет должны наблюдаться не менее 2-х из следующих симптомов:

- 2 и менее дефекаций в 1 нед.
- 1 эпизод недержания кала в 1 нед. при наличии навыка
- Болезненная дефекация
- Наличие большого количества фекалий в прямой кишке
- Большой диаметр фекалий, которые могут затруднить дефекацию, создать «обструкцию выхода»
- Произвольное удержание стула, «удерживающая» поза ребенка

занные с множеством патогенетических механизмов (табл. 2) [12]. Вторичные запоры чаще связаны с органическими и неврологическими причинами и очень редко – с эндокринными [13]. Хронические запоры вследствие органических причин, как правило, развиваются постепенно, утяжеляются с ростом ребенка и отражают декомпенсацию функции кишки. Терапевтические мероприятия в таком случае направлены на восстановление нарушенного акта дефекации [1]. Большая часть детей (до 95%) страдают функциональными запорами [1, 14].

На симпозиуме «Хронические запоры у детей» (г. Нижний Новгород, 2005 г.) была принята классификация проф. А.И. Ленюшкина [15]. Она наиболее полно учитывает причины запоров и специфику детского возраста.

По этиологическому и патогенетическому признакам выделяются следующие типы хронических запоров:

- алиментарные – при нарушении пищевого режима, неполноценном питании, недостаточном потреблении жидкости и витаминов группы В;
- дискинетические – в результате нарушения моторики толстой кишки (гипотонические и гипертонические);
- органические – при наличии пороков развития и опухолей спинного мозга, болезни Гиршпрунга, долихосигмы, рубцов в области заднего прохода и аноректальной зоны;
- условно-рефлекторные – при систематическом подавлении позыва к дефекации, нервно-психических заболеваниях, стрессах (развитие рефлекторного типа запоров может встречаться при парапроктитах, трещинах заднего прохода);
- интоксикационные – при острых и хронических интоксикациях ядовитыми веществами, а также многими медикаментами.

По стадии течения запоры бывают:

- компенсированные (дефекация 1 раз в 2–3 дня, самостоятельно, с ощущением неполного опорожнения кишечника, метеоризмом);
- субкомпенсированные (дефекация 1 раз в 3–5 дней после очистительной клизмы или приема слаби-

тельных, сопровождается абдоминальной болью и метеоризмом);

- декомпенсированные (самостоятельного стула нет до 10 и более дней, выражены сильные боли в животе, симптомы интоксикации, метеоризм, опорожнение кишечника – только после сифонной клизмы или клизмы с гипертоническим раствором).

Согласительные рекомендации по запорам у детей (UMHS (2003), NASPGHAN (2006), NICE (2010)) [7, 8] подчеркивают необходимость комплексного учета данных анамнеза и обследования ребенка для своевременной диагностики врожденных заболеваний, пороков развития, сопровождаемых запорами. Предлагаемый в рекомендациях алгоритм легко применим в клинической практике и позволяет избежать необоснованного увеличения объема инвазивных процедур при запоре у ребенка и не пропустить серьезной вторичной патологии толстой кишки.

Диагностика

Для полноценной диагностики причины запоров у детей показано применение комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования.

При сборе анамнеза болезни и осмотре следует учитывать длительность, частоту и характер нарушений дефекации (соответствие РК III), обратить внимание на возможные «симптомы тревоги» [7]:

- возникновение запора с рождения или в течение 1-го мес. жизни;
- позднее (более 48 ч) отхождение мекония после рождения;
- отставание ребенка в развитии;
- выраженный метеоризм и рвоту;
- анамнестические указания на слабость в нижних конечностях, нарушения раннего моторного развития.

Такие симптомы подозрительны в плане врожденной органической патологии толстой кишки, аномалий развития спинного мозга и метаболических расстройств (чаще всего целиакии, гипотиреоза). Патологические примеси в кале, лихорадка, отставание в физическом развитии (особенно немотивированная поте-

Таблица 2. Причины вторичного запора [12]

Причина	Диагноз
Органический	Колоректальный рак, внекишечное образование; поствоспалительный, ишемический или хирургический стеноз
Эндокринный или метаболический	Целиакия, лактазная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкальциемия, порфирия, хроническая почечная недостаточность, пангипопитуитаризм, беременность
Неврологический	Травмы, аномалии развития, новообразования спинного мозга и позвоночника, болезнь Гиршпрунга, болезнь Паркинсона, параплегия, рассеянный склероз, хроническая интестинальная псевдообструкция
Миогенный	Дерматомиозит, склеродермия, амилоидоз, хроническая интестинальная псевдообструкция, дистрофическая миотония
Аноректальный	Анальная трещина, стриктура, ВЗК, проктит, лактазная недостаточность
Лекарственные средства*	Опиаты, антигипертензивные препараты, трициклические антидепрессанты, препараты железа, противосудорожные препараты, противопаркинсонические средства (антихолинергические и допаминергические)

* – при невозможности отмены препарата, индуцирующего запор, показана либо замена лекарственной формы, либо дополнительное введение слабительных средств

ря массы тела), лабораторные признаки системности заболевания, анемия подозрительны в плане возникновения ВЗК, наличия новообразований кишки.

Физикальное обследование многокомпонентно и включает в себя не только пальпацию живота, но и осмотр перианальной области, спины, ягодич, оценку мышечного тонуса, силы, рефлексов в нижних конечностях. Детальный осмотр перианальной области позволяет исключить атрезию ануса, пороки развития анальной области и мочеполовой системы [7]. При первом осмотре новорожденного определение степени эктопии анального отверстия помогает оценить аноректальный индекс [1].

Рекомендуется однократное пальцевое ректальное исследование ребенку, страдающему хроническим запором, которое позволит оценить тонус анального сфинктера, размеры прямой кишки, количество, расположение и консистенцию каловых масс в прямой кишке. Пальцевое ректальное исследование показано детям младше 1 года с идиопатическим запором при отсутствии эффекта адекватной медикаментозной терапии в течение 4 нед. [7]. Исследование станет первой ступенью диагностики аномалий развития прямой кишки и болезни Гиршпрунга.

Комплекс данных анамнеза и специализированного физикального обследования ребенка с запором позволяет решить вопрос о необходимости дальнейших диагностических мероприятий. Если запор носит функциональный характер, назначается стартовая терапия. В большинстве случаев не требуется дальнейших инструментальных исследований [7]. Лабораторные методы исследования (клинические анализы кала, крови, мочи, микробиологическое и паразитологическое исследование кала, биохимический анализ крови) в большинстве случаев также избыточны [13], тем не менее часто применяются педиатрами для последующей коррекции сопутствующих нарушений пищеварения. Обнаружение «симптомов тревоги» является показанием к дообследованию ребенка.

Нарушение дефекации может быть связано с дисфункцией анального сфинктера и патологическими изменениями архитектуры тазового дна. Скоординированное расслабление мышц тазового дна и анального сфинктера в сочетании с пропульсацией содержимого дистальных отделов толстой кишки и повышением внутрибрюшного давления при натуживании приводит к выпрямлению ректо-анального угла и комфортной легкой эвакуации стула [16].

Дети раннего возраста вследствие бурного роста и развития кишки, ее вегетативной иннервации, формирования и закрепления анальных рефлексов относятся к группе риска развития таких функциональных нарушений.

Ответственный для маленького ребенка шаг – приучение к горшку – сложный и часто длительный процесс приобретения сложного навыка, который легко может быть нарушен на любом этапе даже при кажущемся первичном успехе. Конфликты, связанные с условиями отправления естественных нужд, могут быть и дома, и в дошкольном учреждении, и в школе,

что нередко приводит к развитию психогенного функционального запора.

Некоторые пациенты во время натуживания непроизвольно сокращают наружный сфинктер заднего прохода и таким образом блокируют процесс дефекации (диссинергия мышц тазового дна, «анизм», так называемая «обструкция выхода»). Это случай патологического использования анатомически нормальной мышцы [13].

Если во время натуживания прямая кишка пациента расположена неправильно, это может привести к ее инвагинации (внутренний ректальный пролапс). Возникающие при этом позывы к дефекации, чувство неполного опорожнения кишки вынуждают ребенка еще тужиться, провоцируя дальнейшее выпадение прямой кишки. Избыточное давление увеличивает степень ректоцеле, приводя к дальнейшему опущению тазового дна [13]. Выявить такие изменения можно только с помощью функциональных методов исследования: функционального проктологического осмотра (манометрия, электромиография (ЭМГ)) и дефекографии, а не традиционных инвазивных исследований (колоноскопия и ирригография) [13, 16].

При длительном течении запора наблюдаются атония кишечника и замедление транзита кишечного содержимого. Исследование времени кишечного транзита возможно с помощью радионуклеидной скintiграфии: замедленный транзит (более 48 ч), нормальное продвижение радионуклеида по толстой кишке (около 30 ч) и накопление его в прямой кишке. Также скорость транзита кишечного содержимого может быть диагностирована с помощью теста с рентгенконтрастными маркерами, радиокапсульным методом [16].

В педиатрии традиционно отдается предпочтение неинвазивным методам исследования, поэтому они так активно применяются в клинической практике. Для определения состояния стенки дистального отдела толстой кишки, ее толщины и мышечного слоя показано проведение УЗИ толстого кишечника [17]. Данный метод позволяет исследовать особенности строения и функции дистального (прямая и часть сигмовидной) отдела толстой кишки (определяются 4 эхографических стадии: от 1-й – раздраженного кишечника до 4-й – атоничной кишки), а также близлежащих органов и структур малого таза.

Инвазивные эндоскопические методы исследования (ректороманоскопия, колоноскопия) показаны ребенку при подозрении на органическую патологию толстой кишки и применяются в специализированном стационаре. Контрастные рентгеновские методы исследования (ирригография) позволяют оценить анатомическое строение кишки и ее эвакуаторную функцию во времени элиминации контраста. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки показано при возможном течении ВЗК, подозрении на новообразование, последующее гистохимическое (определение тканевой ацетилхолинэстеразы) исследование биоптатов слизистой оболочки – при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

Профилактика и лечение запора у детей

Для успешного лечения запора необходим индивидуальный подход к каждому ребенку. Нужно учитывать все возможные факторы: возраст ребенка, этиологию и длительность запора, наличие сочетанной патологии, эффективность ранее проведенного лечения. Комплексное лечение запора включает: изменение образа жизни, коррекцию питания, медикаментозную терапию, бальнеотерапию, методику биологической обратной связи, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение.

При запорах у грудного ребенка прежде всего необходимо скорректировать ошибки процесса вскармливания: нарушения режима, питания (объем), неправильное (часто необоснованно раннее) начало прикорма, его качество. Кормящая женщина должна соблюдать достаточный питьевой режим и диету, ограничивающую употребление «триггерных» продуктов, усиливающих газообразование и снижающих моторику толстой кишки: чая, кофе, алкоголя, шоколада, сорбитола, цитрусовых, сладких сиропов [18].

При искусственном вскармливании следует избегать частой смены смесей, необходимо применять только адаптированные молочные смеси, обеспечить достаточное потребление жидкости: кипяченой воды и фиточаев с фенхелем, ромашкой, укропом для грудных детей, с 4–4,5 мес. – слабokonцентрированных отваров из чернослива, кураги, сухофруктов, ягодных морсов. Введение прикорма овощными, фруктовыми пюре (чернослив, абрикос, персик, яблоко) показано ребенку с запорами не ранее 5 мес. жизни [18].

При подозрении на непереносимость белков коровьего молока ребенку назначаются лечебные смеси с высокой степенью гидролиза белков. Непереносимость белков коровьего молока может возникать и при грудном вскармливании, в этом случае показана безмолочная и гипоаллергенная диета кормящей матери. При лактазной недостаточности, протекающей в 10% случаев с запорами, показана заместительная ферментная терапия лактозой, безмолочная диета кормящей матери, а для детей на искусственном вскармливании – применение низко- и безлактозных лечебных смесей [1]. Также в арсенале педиатра имеются лечебные смеси с пре-, про- и симбиотиками, кисломолочные смеси, антирефлюксные и послабляющие смеси на основе камеди рожкового дерева [18].

Терапия сопутствующей неврологической патологии грудного ребенка, массаж живота перед очередным кормлением, терапия положением (на животе, с согнутыми приведенными ножками), легкий массаж перианальной области в большинстве случаев способствуют разрешению запора. Лекарственные слабительные препараты, размягчающие каловые массы, с успехом вытесняют из обихода очистительные микроклизмы с кипяченой водой и газоотводные трубки. Применение лечебной водной микроклизмы у грудных детей расценивается как экстренная терапия при выраженном нару-

шении самочувствия, их использование должно быть ограничено (1 раз в 36–48 ч) [19]. Водные очистительные клизмы нередко лишь частично опорожняют кишечник, вызывая длительный метеоризм, воспаление слизистой оболочки кишечника и явления водной интоксикации.

В рационе ребенка старше 1 года, страдающего запором, должна быть пища с высоким содержанием пищевых волокон (отруби, овощи, фрукты), лакто- и ацидофильными бактериями [18, 19]. Кисломолочные продукты стимулируют моторику кишки, корректируют вторичные нарушения микробиоценоза кишечника [1].

Наибольшее количество пищевых волокон содержится в семени подорожника и пшеничных отрубях, но их потребление детьми младшего возраста ограничивается из-за неспецифической сорбции микро- и макроэлементов в полости кишки [7]. Употребление овощей и фруктов менее эффективно, т. к. большинство из них содержит волокна, перевариваемые бактериями [13]. Применение «триггерных продуктов» следует ограничить, рекомендовано дробное питание. Суточный прием жидкости не должен быть меньше возрастной нормы (табл. 3) [7], при физической нагрузке, повышении температуры тела, ожирении, активном росте, в условиях жаркого климата потребность в жидкости нарастает. В таблице 3 приведены нормы потребления суточной жидкости, разработанные американскими диетологами (NICE clinical guideline) [7].

Для профилактики запоров необходимым условием является достаточная постоянная физическая нагрузка (особенно утренняя зарядка). Утренний комплекс упражнений следует дополнить упражнениями лечебной физкультуры (ЛФК), направленными на повышение давления в брюшной полости, стимуляцию кишечной моторики. Необходимо соблюдение ребенком режима дня, обязательна профилактика инфекционных заболеваний, особенно кишечных инфекций [18, 19].

Для ребенка старшего возраста крайне важна «информационная поддержка». На приеме у врача ребенок и его родители получают общую информацию о не-

Таблица 3. Американские диетические рекомендации по потреблению жидкости [7] (Институт медицины (2005)), относительные нормы потребления воды, калия, натрия хлоридов и сульфатов)

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

обходимых частоте и качестве стула, запорах. Желательно сопроводить беседу информационным материалом о содержании диеты, ЛФК, памяткой о приеме лекарств, информацией о наблюдении для участкового педиатра, медсестры дошкольного или школьного учреждения [7].

Наиболее эффективная терапия функциональных нарушений процесса дефекации – метод биологической обратной связи, или биофидбэк-терапия (БФБ) [16], который позволяет восстановить нарушенные длительным течением запора условно-рефлекторные связи. Ребенок учится правильно использовать мышцы живота и тазового дна во время дефекации, получает обратную информацию о работе анальных мышц и мышц тазового дна с помощью видимых на мониторе данных поверхностной ЭМГ либо учится выталкивать наполненный воздухом баллон из прямой кишки [13, 16]. Для применения этого метода необходима специальная аппаратура, а врач должен владеть определенными навыками. Для успешного применения такой терапии ребенок должен быть достаточно взрослым (старшего школьного возраста), необходим тесный психологический контакт с лечащим врачом [16].

При метаанализе клинических контролируемых исследований выявлено, что после БФБ (в основном ЭМГ) в сравнении с плацебо и другими методами лечения запоров: применением различных групп слабительных средств, инъекций ботулотоксина, других видов БФБ у взрослых и детей затрудненная дефекация, возникающая при диссинергии мышц тазового дна, облегчается у 50–75% пациентов [16]. Примерно у половины всех пациентов с расстройствами дефекации отмечается замедление кишечного транзита, поэтому часть больных продолжают страдать запором и после нормализации процесса дефекации и принимают слабительные средства после окончания БФБ. Исследователи заключают, что БФБ эффективна при аноректальной дисфункции, прием слабительных средств – при замедлении кишечного транзита. Наиболее оптимален в клинической практике прием пищевых волокон

и осмотических (полиэтиленгликоль, соли) либо стимулирующих (натрия пикосульфат (**Гутталакс**®), бисакодил) слабительных в качестве стартовой эмпирической терапии [16]. Эти слабительные безопасны, недороги, широко распространены, их эффективность доказана множеством контролируемых исследований. При неэффективности стартовой терапии показаны исследование аноректальной функции и определение времени кишечного транзита для разработки схемы дальнейшего лечения.

Медикаментозная терапия запоров

Согласно рекомендациям большинства исследователей, даже стартовая терапия не должна ограничиваться только рекомендациями относительно режима и диеты (достаточный прием жидкости и пищевых волокон) [7], поскольку такие изменения учащают стул у здоровых детей, но не вызывают уменьшения симптомов у страдающих запорами.

Дополнительное назначение спазмолитиков, прокинетиков, желчегонных препаратов, ферментов с желчными кислотами, про- и пребиотиков, витаминов группы В определяется текущей сочетанной патологией и имеет вспомогательное значение [18, 19]. Имеющиеся в арсенале педиатра слабительные средства разделяются на группы по механизму действия (табл. 4) [13].

Ряд препаратов может вызывать побочные действия в виде аллергических реакций, эндокринных нарушений, выраженного метеоризма, непроходимости кишечника, электролитных нарушений, токсического поражения печени и почек и др. Помимо этого, некоторые из слабительных имеют кислый или горький вкус, большой объем, и дети попросту отказываются их принимать [19]. Большинство детей негативно относятся к ректальным манипуляциям, что ограничивает применение многих ректальных форм. Многие доказавшие свою эффективность препараты имеют возрастные ограничения, неприменимы у грудных детей и детей младшего возраста. При хроническом запоре у ребенка лечение мо-

Таблица 4. Классификация слабительных средств [13]

Класс*	Пример	Механизм действия
Пищевые волокна	Отруби, семена подорожника, льна	Способствуют увеличению объема кишечного содержимого
Соли (солевые слабительные)	Глауберова соль, карловарская соль, гидроксид/цитрат/сульфат магния	Осмотическое связывание воды
Растворимые макромолекулы	Полиэтиленгликоль	Осмотическое связывание воды
Сахара	Лактулоза, сорбитол, глицерол	Осмотическое связывание воды, свойства пребиотика для лактулозы
Стимулирующие средства	Пикосульфат натрия (Гутталакс ®), бисакодил, антрахиноны (листья сенны, кора крушины, корень ревеня, алоэ, плоды жостера), жирные кислоты (касторовое масло)	Стимуляция моторики толстой кишки, задержка воды
Мягчительные средства	Вазелиновое масло, синтетические дисахариды	Размягчение твердых каловых масс, облегчение их продвижения по кишечнику; увеличение количества воды за счет пептизации и разжижения способствуют размягчению каловых масс
	Комбинированный ректальный препарат	

* – представители каждого из классов слабительных доказали свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых исследований

жет быть длительным или с возможным применением по потребности. Данный факт требует поиска эффективных и безопасных препаратов, удобных для применения в педиатрии.

Давно продемонстрировал высокую эффективность препарат из группы стимулирующих слабительных – натрия пикосульфат (Гутталакс®). Его клиническая эффективность и безопасность доказаны в многоцентровом 4-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [20]. Показано, что лечение хронического запора натрием пикосульфатом улучшает функцию кишечника, уменьшает выраженность симптомов, повышает качество жизни, хорошо переносится [21]. Доза может быть подобрана индивидуально: в качестве ежедневного приема и по потребности. В ходе исследования до 40% пациентов снижали дозу лекарства самостоятельно [20].

Данные о побочных эффектах препарата не соответствуют действительности – взаимосвязи между использованием антрохинонов и развитием карциномы толстой кишки выявлено не было. Они также не повреждают вегетативную нервную систему [13].

Натрия пикосульфат (Гутталакс®) представляет собой слабительное триарилметановой группы. Натрия пикосульфат является пролекарством, которое подвергается расщеплению десульфатазами бактерий в толстой кишке (не влияя на вышележащие отделы ЖКТ), оказывает стимулирующее действие на слизистую толстого кишечника, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов в толстом кишечнике [20]. Это приводит к стимуляции акта дефекации, уменьшению времени эвакуации и размягчению стула [22]. Преимуществом пролекарственной формы натрия пикосульфата является отсутствие взаимодействия с пищей и другими лекарственными средствами, что позволяет сочетать прием лекарства с любой пищей и жидкостью.

Препарат не выделяется с грудным молоком [24], поэтому может применяться у кормящих женщин [22, 23].

До недавнего времени Гутталакс® применялся у детей не младше 4-х лет [22]. В настоящее время препарат допущен к применению у детей с рождения [23]. Таким образом, Гутталакс® – одно из немногих эффективных слабительных, применение которого разрешено у пациентов любого возраста, в т. ч. у детей с первых дней жизни. Это позволяет применять Гутталакс® в качестве препарата первой линии у детей с функциональными и многими вторичными группами запоров.

Гутталакс® не вызывает привыкания, поэтому его можно применять длительными курсами (до 4-х нед.) без признаков привыкания и нарушения электролитного баланса [20].

Натрия пикосульфат (Гутталакс®) показан в качестве слабительного средства при [22, 23]:

- запорах, обусловленных атонией и гипотонией толстой кишки (в т. ч. в пожилом возрасте, у лежачих больных, после операций, родов и в период лактации);
- запорах, вызванных приемом лекарственных средств;

Гутталакс®

СЛАБИТЕЛЬНОЕ С ПРЕДСКАЗУЕМОМ ЭФФЕКТОМ И МЯГКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Действие непосредственно в кишечнике*

Нейтральный вкус*

Удобство индивидуального дозирования*



Рег. номер: П №015239/01

Рег. номер: ЛП-000834

Реклама

Boehringer Ingelheim

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

*Инструкция по медицинскому применению препарата Гутталакс®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

- предоперационной подготовке и подготовке к инструментальным и рентгенологическим методам исследования;
- заболеваниях желчного пузыря, синдроме раздраженной кишки с преобладанием запоров;
- запорах вследствие дисбактериоза кишечника, нарушений диеты.

Противопоказания к применению препарата Гутталакс®: кишечная непроходимость, обструктивные заболевания кишечника, острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит, острые ВЗК, сильные боли в животе, сопровождающиеся тошнотой и рвотой (подозрительные в плане острых хирургических состояний). Также Гутталакс® не применяется при тяжелой дегидратации, повышенной чувствительности к препарату и его компонентам, непереносимости фруктозы.

Гутталакс® выпускается в форме капель [23], поэтому его удобно дозировать, легко подобрать индивидуальную дозировку. Рекомендуемая дозировка препарата:

- взрослым и детям старше 10 лет – 10–20 капель (5–10 мг);
- детям 4–10 лет – 5–10 капель (2,5–5 мг);
- детям младше 4-х лет – 250 мкг/кг массы тела (1 капля / 2 кг массы тела) [23].

Гутталакс® восстанавливает естественную перистальтику кишечника и размягчает стул, давая наутро слабительный эффект, что физиологично для человеческого организма. Для получения слабительного эффекта в утренние часы следует принимать препарат накануне на ночь [22, 23].

Капли Гутталакс® не имеют вкуса и запаха, поэтому маленькому пациенту их можно незаметно дать с едой или напитками. Препарат принимается вне зависимости от типа пищи (вода, сок, молоко, твердая пища и т. д.) [22, 23].

Таким образом, актуальность проблемы запора у детей крайне велика. Непонимание родителями серьезности вопроса, попытки самолечения (даже удачного), нежелание обращения к врачу не решают проблему, а лишь маскируют возможное течение серьезного заболевания. Хроническое течение запора у ребенка приводит к необратимым изменениям в стенке кишки, что значительно ухудшает прогноз болезни. Комплексный сбор анамнеза и осмотр ребенка специалистом могут во многих случаях подтвердить функциональный

характер запора, ребенку будут назначены эмпирическая терапия, включающая комплекс мер по изменению образа жизни, характера питания и приема жидкости, слабительные средства. Натрия пикосульфат (Гутталакс®) может применяться в качестве препарата первой линии лечения запоров у детей любого возраста [13, 20].

Литература

1. Дубровская М.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. Запоры у детей: современные подходы и тактика лечения // *Лечащий врач*. 2008. № 7 [доступ 14.09.14] Адрес: <http://www.lvrach.ru/2008/07/5537545/phtml>.
2. Youssef N.N., Langseder A.L., Verga B.J., Mones R.L., Rosh J.R. Chronic childhood constipation as associated with impaired quality of life: A case-controlled study // *JPGN*. 2005. Vol. 41. P. 56–60.
3. Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children // *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. Vol. 31. P. 938–949.
4. Heaton K.W., Radvan J. et al. Defecation frequency and firming, and stool form in the general population: a prospective study // *Gut*. 1992. Vol. 33. P. 818–824.
5. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best practice & research // Clinical gastroenterology*. Elsevier Ltd. 2011, Feb. Vol. 25 (1). P. 3–18.
6. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.C., Irvine E.J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking // *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96. P. 3130–3137.
7. Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE clinical guideline 99. Developed by National Collaborating Centre for Woman's and Children's Health, London, 2010.
8. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: Recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *JPGN*. 2006. Vol. 43. P. 1–13.
9. Thompson W.G., Longstreth G.H., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 43–47.
10. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as useful guide to intestinal transit time // *Scand J Gastroenterol*. 1997. Vol. 32 (9). P. 920–924.
11. Longstreth G.H., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1480–1491.
12. Eoff J.C. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion // *J Manag care Pharm*. 2008. Vol. 14. P. 1–15.
13. Stefan Mller-Lissner. Constipation // *Dtsch Arztebl Int*. 2009. Vol. 106 (25). P. 424–432.
14. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Хронические запоры у детей // *Лечащий врач*. 2003. № 5. С. 42–44.
15. Решение симпозиума «Хронические запоры у детей». Нижний Новгород, 2005.
16. Camilleri M., Bharucha A.E. Behavioural and new pharmacological treatments for constipation: getting the balance right // *Gut*. 2010. Vol. 59 (9). P. 1288–1296.
17. Потапов А.С., Полякова С.И. Возможность применения лактулозы в терапии хронического запора у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2003. № 2 (2). С. 65–70.

Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний

К.м.н. Т.С. Шиндина¹, профессор М.Л. Максимов², О.Е. Кропова¹

¹ ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

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

В 1824 г. У. Праут впервые определил, что кислотой, входящей в состав желудочного сока, является соляная кислота (HCl). Спустя 100 лет была разработана шкала pH и впервые проведена pH-метрия желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) человека инструментальным методом. С тех пор началось изучение HCl в целях диагностики и терапии заболеваний ЖКТ.

В настоящее время сформировалось и закрепилось такое стойкое понятие, как кислотозависимые заболевания (КЗЗ). К группе КЗЗ относят язвенную болезнь (ЯБ) желудка и ДПК, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), панкреатит, некоторые виды функциональных кишечных расстройств и др. С КЗЗ в своей практике встречаются врачи разного профиля: терапевты, гастроэнтерологи, хирурги, кардиологи, пульмонологи, отоларингологи и др.

Все это диктовало необходимость поиска препаратов, влияющих на уровень кислотной продукции. Одними из первых стали применять холинолитики. Они снижают кислотную продукцию, тормозят освобождение гастрина, уменьшают выработку пепсина, пролонгируют эффект антацидных средств, усиливают буферные свойства пищи, уменьшают двигательную активность желудка и ДПК. Наибольшее применение в практике получил пирензепин. Являясь селективным холинолитическим препаратом, он избирательно блокирует преимущественно M₁-холинорецепторы фундальных желез слизистой оболочки желудка и не влияет в терапевтических дозах на холинорецепторы слюнных и бронхиальных желез, сердечно-сосудистой системы, тканей глаза, гладких мышц, не вызывает нежелательных реакций со стороны ЦНС.

С середины 1970-х гг. в клинической практике стали использовать H₂-блокаторы. Известно несколько поколений этих лекарственных препаратов. После циметидина были последовательно синтезированы ранитидин, фамотидин, а несколько позже – низатидин и роксатидин. Длительное время «золотым стандартом» лечения КЗЗ считалось применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. В свое время их появление ознаменовало собой революционный прорыв в лечении патологии, связанной с гиперсекрецией HCl в желудке. Кроме блокады кислотообразования эти препараты снижают базальную и стимулированную продукцию пепсина, уве-

личивают секрецию слизи и бикарбонатов, синтез простагландинов и улучшают микроциркуляцию в слизистой желудка. Доказано, что H₂-блокаторы тормозят дегрануляцию тучных клеток, снижают содержание гистамина в периульцерозной зоне и увеличивают количество ДНК-синтезирующих эпителиальных клеток, стимулируя тем самым репаративные процессы. Впрочем, есть факторы, ограничивающие применение представителей этой фармакологической группы: недостаточный и непродолжительный (у некоторых препаратов) антисекреторный эффект, торможение в основном базальной и ночной секреции, резистентность к лечению у 5–20% больных, быстрое развитие толерантности и утрата антисекреторного эффекта, высокая частота побочных эффектов при длительном применении (антиандрогенный эффект, гепатотоксичность, тромбоцитопения, агранулоцитоз), феномен «рикошета» в виде резкого усиления кислотопродукции после отмены препаратов.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в большей (циметидин) или меньшей (ранитидин) степени ингибируют CYP3A4, что приводит к развитию лекарственных взаимодействий с препаратами-субстратами данного изофермента цитохрома P450: блокаторами медленных кальциевых каналов, статинами, противогрибковыми препаратами, пероральными контрацептивами, системными глюкокортикостероидами и т. д. Для фамотидина влияние на CYP3A4 определяется как минимальное. Препараты этой фармакологической группы способны влиять на биотрансформацию не прямых антикоагулянтов, теофиллина, дифенина, β-адреноблокаторов и др. Нельзя применять циметидин с диазепамом, хлордиазепоксидом (он удлиняет период их полувыведения), цитостатиками и другими препаратами, вызывающими нейтропению [1].

В 1979 г. компанией AstraZeneca (Великобритания/Швеция) был синтезирован первый в мире ингибитор протонной помпы (ИПП) – **омепразол**, который с 1988 г. выходит на рынок под торговым наименованием **Лосек** (в США и Канаде – Prilosec). Препарат используется при лечении ЯБ желудка и ДПК, а также гастроэзофагеального рефлюкса. Причем ИПП в силу более выраженного антисекреторного эффекта значительно потеснили антагонисты гистаминовых рецепторов. В настоя-

щее время ИПП занимают центральное место среди противоязвенных лекарственных средств. Это связано, во-первых, с тем, что по антисекреторной активности (следовательно – и по клинической эффективности) они значительно превосходят другие препараты. Во-вторых, ИПП создают благоприятную среду для антихеликобактерного действия антибактериальных средств, в связи с чем они включаются в качестве неотъемлемого компонента в большинство схем эрадикации пилорического хеликобактера.

Уникальность ИПП состоит в том, что они высокоселективно блокируют терминальную молекулу кислотопродукции – H^+/K^+ -АТФ-азу (рис. 1). По химической природе ИПП являются слабыми основаниями, накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде ($pH \leq 1$) происходит их преобразование в активную форму (сульфенамид) [2–5]. Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей соединяется с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+/K^+ -АТФ-азы и угнетению секреции HCl. Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации (диссоциации) – pK_a : чем больше константа, тем больше скорость трансформации ИПП в активную форму. Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и к стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более. Примерно столько времени и требуется париетальной клетке на синтез и интеграцию в мембрану новых молекул H^+/K^+ -АТФ-азы [6, 7]. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что на 48% больше по сравнению с антагонистами гистаминовых H_2 -рецепторов [5, 7]. Сравнительная характеристика кислотосупрессирующей активности ИПП и антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов представлена на рисунке 2.

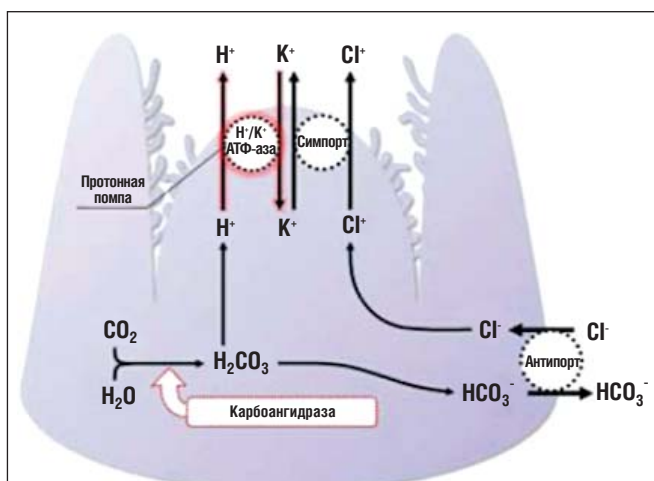


Рис. 1. Секреция HCl париетальной клеткой желудка. Основные транспортные системы, роль H^+/K^+ -АТФ-азы [22]

Примечание: в секреции задействованы H^+/K^+ -АТФ-аза (протонная помпа), переносчик ионов K^+/Cl^- – по типу симпорта, переносчик ионов HCO_3^-/Cl^- – по типу антипорта и фермент карбоангидраза, обеспечивающий синтез H_2CO_3 из углекислого газа и воды

Сравнительные исследования активности и эффективности ИПП и антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов проводятся при различных патологиях, например, у больных с ГЭРБ. Рассмотрены исследования по лечению больных с ГЭРБ, в которые вошло 36 978 больных, были сделаны выводы, что ИПП обладают лучшей лечебной эффективностью и быстрее купируют симптомы заболевания, чем антагонисты H_2 -рецепторов, которые в свою очередь лучше, чем плацебо.

Обзор также показал, что нет никаких серьезных различий в эффективности среди имеющихся в настоящее время ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол). Оценивались стандартные и низкие дозы различных групп ИПП. Низкие и стандартные дозы ИПП: эзомепразол 20 мг, 40 мг; лансопразол 15 мг, 30 мг; пантопразол 20 мг, 40 мг. Все данные по омепразолу и рабепразолу были с дозировкой 20 мг. Стандартные дозы блокаторов H_2 -рецепторов (все 2 р./сут): циметидин 400 мг, фамотидин 20 мг, низатидин 150 мг, ранитидин 150 мг. Проводилась оценка числа пациентов, которых необходимо лечить, чтобы продемонстрировать это преимущество, коэффициент риска и вероятности неудачи лечения в каждой группе. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Данные анализа 21 клинического испытания [N. Chiba, R.H. Hunt, 1999], в которых проводилось прямое сравнение ИПП с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина при обострении ЯБ ДПК, очень показательны. Они подтвердили, что ИПП приводят к более быстрому заживлению язвы у большего числа больных, чем антагонисты гистаминовых рецепторов. Обработка результатов исследований позволила сделать некоторые важные заключения – например, вычислить величину абсолютного снижения риска (разность доли больных с положительным результатом терапии в группе, получавшей ИПП, и в группе, получавшей антагонисты гистаминовых рецепторов). При ЯБ желудка применение ИПП также более эффективно: согласно метаанализу С.V. Howden et al. (1993), которые сравнивали процент больных с зажившими язвами желудка в течение каждой недели применения различных классов противоязвен-

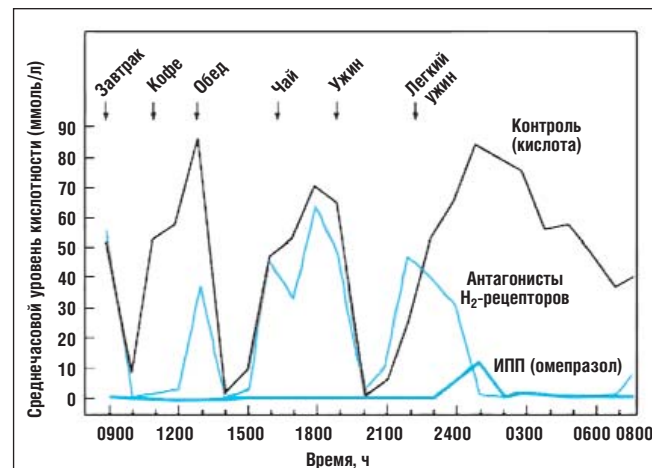


Рис. 2. Сравнение суточной антисекреторной активности антагонистов H_2 -рецепторов (ранитидин) и омепразола [22]

ных препаратов, омепразол как представитель ИПП превосходил все остальные лекарственные средства. Применение ИПП характеризуется также более скорым и полным купированием симптомов обострения заболевания [9].

За прошедшие годы синтезированы и используются в практической деятельности 6 разновидностей ИПП: омепразол, лансопризол, рабепразол, эзомепразол, пантопризол и тенатопризол. Пять из них применяются в России.

Благодаря мощному антисекреторному эффекту значительно расширились возможности применения ИПП в гастроэнтерологической практике. В частности, омепразол является препаратом выбора при лечении и профилактике гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [11, 12]. Доказана клиническая эффективность ИПП при лечении ГЭРБ, в т. ч. и ее осложненных форм [12–14].

Применение ИПП при ЯБ значительно снизило частоту осложнений. Последними исследованиями показано, что существенное снижение продукции HCl весьма уменьшает число повторных кровотечений. ИПП являются эффективными препаратами при лечении острых и хронических панкреатитов, т. к. блокада продукции HCl снимает стимуляцию внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Известно, что еще в 2000 г. в Маастрихтском соглашении H₂-блокаторы были исключены из схемы эрадикационной терапии – предпочтение было отдано ИПП [15] благодаря многочисленным позитивным воздействиям омепразола на *Helicobacter (H.) pylori* и гастродуоденальную зону. При этом:

- происходит защелачивание окружающей среды в желудке, не совместимое с жизнедеятельностью *H. pylori*;
- сдвиг pH в щелочную сторону удлиняет период полужизни антител к *H. pylori* и повышает их концентрацию;
- уменьшение объема желудочного сока приводит к повышению концентрации принимаемых антибиотиков;
- наблюдается угнетение уреазы *H. pylori* и одной из ее АТФ-аз.

Помимо этого важным качеством ИПП является их синергизм с антибактериальными средствами [16, 17].

Продолжаются дискуссии и исследования лекарственного взаимодействия между различными ИПП и антикоагулянтами и антиагрегантами. В 2013 г. проведено исследование, которое показало, что профилактическое применение омепразола снижает риск развития желудочно-кишечного кровотечения, и не показало очевидное – взаимодействие между клопидогрелом и омепразолом у пациентов после установки стента сонной артерии [18]. 64 пациента были разделены на 2 группы.

Реклама

Лосек® МАПС®

«ГЛАВА СЕМЕЙСТВА»
ОМЕПРАЗОЛОВ¹

 Сделано в Швеции



LOS-324306 011 – 26/08/2014

1. Маев И.В. и др. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. //Справочник поликлинического врача. №7-8, 2013; с.42 – 44

2. Цена в отпуском прайс-листе ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз» для дистрибьютеров на Лосек® МАПС® 20 мг №14 в декабре 2012 – 875,5 руб./уп., с апреля 2014 – 179,6 руб./уп.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N013848/01. Торговое название: Лосек® МАПС® (Losec MUPS®). Международное непатентованное название: омепразол (omeprazole). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лосек® МАПС® предназначен для лечения следующих заболеваний: язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка, НПВП ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, рефлюкс эзофагит, симптоматическая гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, связанная с повышенной кислотностью, синдром Золлингера-Эллисона. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Известная повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. **С осторожностью.** При наличии таких симптомов, как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена, а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение может привести к маскировке симптомов и, таким образом, задержать постановку диагноза. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования омепразола, которые были отмечены в ходе клинических исследований, а также при постмаркетинговой применении. Часто (>1/100, <1/10): головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор. Нечасто (<1/1000, <1/100): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, недомогание, повышение активности «печеночных» ферментов. Редко (>1/10000, <1/10000): реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, артралгия, миалгия, мышечная слабость, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, агрессия, замешательство, галлюцинации, нарушение вкуса, нечеткость зрения, сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алопеция, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия, потливость, периферические отеки, микроскопический колит. Очень редко (<1/10000): гипомагнемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагнемии. Сообщалось о случаях образования железистых кист в желудке у пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени; кисты доброкачественные и проходят самостоятельно на фоне продолжения терапии. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дата утверждения – 03.09.2013. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 793 56 99, факс: +7 (495) 793 56 96.

Перед назначением, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению

1-я группа получала ИПП, 2-я – нет. Размеры рестенозов внутри стентов и тромбов по данным транскраниальной доплерографии и УЗИ в послеоперационный период у пациентов на фоне лечения ИПП и без достоверно не различались. Не были получены данные о влиянии омепразола на клопидогрел. Также оценивался риск развития желудочного кровотечения, который на фоне приема ИПП был достоверно ниже.

Стоит отметить, что группа, принимавшая участие в данном исследовании, была малочисленной, что заставляет продолжать исследования взаимодействия омепразола с другими лекарственными препаратами.

Исследование, проведенное японскими учеными в 2013 г., показало, что у пациентов с рефлюкс-эзофагитом омепразол 20 мг более эффективен, чем рабепразол 10 мг, приводит к стойкому купированию симптомов рефлюкс-эзофагита у лиц с фенотипом CYP2C19 PM [19]. Полученные данные нацеливают нас на индивидуальный подход к каждому пациенту.

В статье С.Ю. Серебровой [20] приведен анализ сравнительной эффективности омепразола и пантопра-

зола у больных с ГЭРБ. Показано, что омепразол – эффективный и сравнительно безопасный препарат для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой интенсивностью желудочной кислотопродукции. Пантопразол – ИПП, обладающий, по сравнению с омепразолом, большей биодоступностью, но меньшей антисекреторной активностью и клинической эффективностью при лечении ЯБ, рефлюкс-эзофагита I степени и при 8-недельной терапии рефлюкс-эзофагита II и III степени по Савари–Миллеру (эквивалентны суточные дозы 20 мг омепразола и 40 мг пантопразола). Из 2-х ИПП пантопразол однозначно может быть рекомендован лишь при необходимости совместного применения с клопидогрелом или циталопрамом [20].

В последние годы на российском фармацевтическом рынке появилось много препаратов из группы ИПП – как оригинальных, так и дженериков, что создало определенные трудности в выборе наиболее эффективного из них. Не утихают споры среди производителей ИПП о преимуществах тех или иных препаратов. Однако многочисленные исследования сравнительной эффективности различных групп ИПП показывают, что все эти препараты обладают выраженным антисекреторным эффектом и позволяют поддерживать уровень интрагастрального pH больше 4 в среднем от 10 ч (омепразол – Лосек) до 15,3 ч (эзомепразол (Нексиум) – данные исследования Miner). Это считается достаточным для достижения высокой степени эпителизации эрозивных и язвенных дефектов желудка и ДПК. Также было показано, что через 21 день от начала лечения достоверных различий в эффективности рубцевания язв между омепразолом, рабепразолом, пантопразолом не получено ($p > 0,1$) [21].

Оригинальный препарат омепразола Лосек в России известен с начала 1990-х гг. В клинических исследованиях, проведенных в России, были подтверждены высокие антиульцерогенные возможности препарата как в

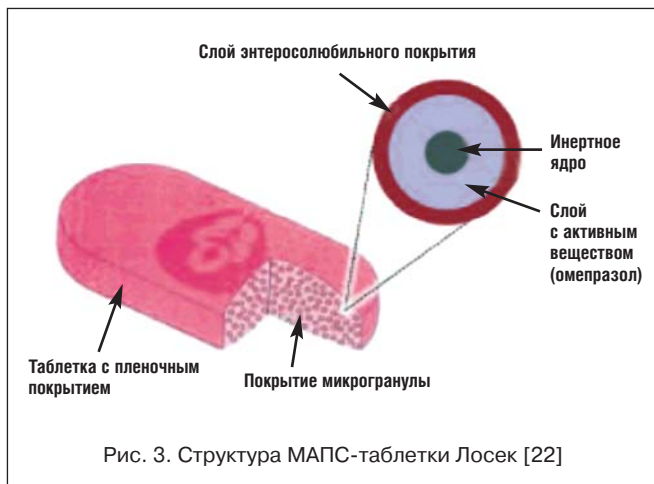


Таблица 1. Эффективность терапии ГЭРБ, направленной на подавление секреции HCl, согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации (модифицировано по: Kahrilas P.J. et al., 2008 [8])

Направленность воздействия	Показатели эффективности
Устранение эзофагита	ИПП эффективнее плацебо (83 и 18% на 8-й нед. соответственно)
	ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (84 и 52% соответственно)
Устранение изжоги у пациентов с эзофагитом	ИПП эффективнее плацебо (56 и 8% на 4-й нед. соответственно)
	ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (77 и 48% на 4–12-й нед. соответственно)
Устранение изжоги у пациентов без эндоскопических признаков эзофагита	ИПП эффективнее плацебо (36,7 и 9,5% соответственно)
	ИПП эффективнее антагонистов H ₂ -рецепторов гистамина (61 и 40% соответственно)
Профилактика эзофагита после излечения или контроль симптомов (6–12 мес.)	ИПП эффективнее плацебо в поддержании ремиссии (93 и 29% соответственно)
	Применение ИПП в низких дозах является достаточным для поддержания эндоскопической ремиссии у 35–95% пациентов с эзофагитом
	Применение «по требованию» ИПП в низких дозах позволяет контролировать симптомы у 83–92% пациентов
Экстраэзофагеальные симптомы (при установленной взаимосвязи)	ИПП в высоких дозах не эффективнее плацебо при рефлюксном ларингите без изжоги
	Применение ИПП в высоких дозах имеет умеренные преимущества относительно повышения утренней пиковой скорости выдоха по сравнению с плацебо у пациентов с бронхиальной астмой
	Применение ИПП в стандартных или высоких дозах может способствовать улучшению при рефлюксном кашле у пациентов с ГЭРБ

пероральной форме, так и в форме для в/в введения [22, 23]. Начиная с 2005 г. Лосек поставляется в Россию в 2-х лекарственных формах: лиофилизата для приготовления раствора для инфузий и в виде таблеток, изготовленных по технологии МАПС (англ. MUPS – Multiple Unit Pellet System).

МАПС обозначает запатентованную лекарственную форму омепразола. Каждая МАПС-таблетка (рис. 3) содержит около 1000 кислотоустойчивых микрокапсул омепразола магния, покрытых дополнительной защитной оболочкой. Благодаря такой структуре омепразол не подвергается агрессивному воздействию кислого содержимого желудка, а, попадая в щелочную среду ДПК, распадается на омепразол, который в свою очередь без потерь очень быстро всасывается, и магний, используемый организмом в качестве необходимого микроэлемента [24].

МАПС-форма обеспечивает лучшую доставку омепразола к париетальной клетке и, как следствие, предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект. При эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны таблетки МАПС обладают такой же эффективностью, как и омепразол в капсуле. МАПС омепразол можно растворять в воде или соке, что обеспечивает удобство применения. Возможность введения растворенных таблеток МАПС через назогастральный зонд особенно актуальна для тяжелых больных – контингента реанимационных отделений, у которых профилактика острых язв и эрозий является неотложной задачей [25]. Технология МАПС обеспечивает предсказуемость в отношении попадания требуемой дозы омепразола в системный кровоток и, соответственно, уверенность в том, что будет обеспечен требуемый эффект.

На российском рынке имеется множество дженериков омепразола, которые по антисекреторной активности часто проигрывают оригинальным препаратам. Это обусловлено качеством дженериков, о чем свидетельствует наблюдаемая у отдельных препаратов высокая «первичная резистентность» к первым стандартным дозам, которая уменьшается при удвоении разовой дозы [26].

Таким образом, широкое распространение КЗЗ в популяции обуславливает высокую востребованность ИПП в ежедневной клинической практике. Оригинальный препарат омепразола Лосек (AstraZeneca) можно считать «главой семейства» омепразолов. Лекарственная форма Лосек МАПС обеспечивает надежный антисекреторный эффект благодаря содержанию множества кислотоустойчивых микрогранул омепразола, высвобождение активного вещества из которых происходит лишь в щелочной среде ДПК. Снижение стоимости Лосека МАПС в 2013 г. позволило обеспечить большую доступность оригинального высококачественного препарата для российских пациентов [22].

Литература

1. Сереброва С.Ю. Антисекреторные препараты: равные среди равных? // iDoctor. 2014. № 2.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 706 с.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 350–364.
4. Пасечников В.Д. Локализация, структура и функция париетальных клеток. Регуляция кислотообразования. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы. М., 2009. 51 с.
5. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е., Бакулин И.Г., Пахомова И.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 104–114.
6. Лапина Т.Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии // РМЖ. 2005. № 1. С. 23–27.
7. Евсеев М.А. Антисекреторные препараты в неотложной хирургической гастроэнтерологии. М., 2009. 173 с.
8. Kahrlas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. American Gastroenterological Association Institute; Clinical Practice and Quality Management Committee American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 135 (4). P. 1392–1413.
9. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. 2001. Т. 9. № 13–14. С. 602–607.
10. Минушкин О.Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы // Лечащий врач. 2007. № 6.
11. Hawkey C., Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. P. 727–734.
12. Katelaris P., Phelps G. for MURO Study Group. A randomised controlled comparison of omeprazole capsules and multiple unit pellet system tablets for healing ulcerative oesophagitis // Aust. Gastroenterol. Week. 1999. P. A219.
13. Cotoraci C., De Muynck C., Huber R. et al. Bioequivalence between omeprazole 20 mg MUPS and its incapaculated form // Gut. 2000. Vol. 47. Suppl. 3. P. 34.
14. Geus W., Mathot R., Mulder P., Lamers C. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in Helicobacter pylori-negative subjects // Aliment Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. N 8. P. 1057–1064.
15. Malfertheiner P., Megrand F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of H.P. infection. -The Maastricht 2-2000 Consensus Report // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16. P. 167–180.
16. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. М., 1999.
17. Исаков В.А., Домогарский И.В. Хеликобактериоз. М., 2003. С. 411.
18. Ma B., Hang L., Chen G., Du Y. // West Indian Med J. 2013 Feb. Vol. 62 (2). P. 135–139.
19. Nagahara A., Suzuki T., Nagata N., Sugai N., Takeuchi Y., Sakurai K., Miyamoto M., Inoue K., Akiyama J., Mabe K., Konuma I., Kamada T., Haruma K. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis // J Gastroenterol. 2013.
20. Сереброва С.Ю. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии // Лечащий врач. 2013. № 2.
21. Стасева И.В. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы в лечении гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний // Справочник поликлинического врача. 2013. № 7–8. С. 12–14.
23. Брискин Б.С., Гарсия Х.С. Возможности использования ингибитора протонной помпы омепразола (лосек) для лечения кровоточащих дуоденальных язв // Фарматека. 2005. № 4–5 (100).
24. Щербakov П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Болезни органов пищеварения. 2007. Т. 9. № 2. С. 42–47.
25. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. 2001. Т. 9. № 13–14. С. 602–607.
26. Курилович С.А., Черношейкина Л.Е. Антисекреторный потенциал пантопразола (Санпраза) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 7. С. 119–122.

Фармакологические основы комбинированных антацидных лекарственных средств в профилактике и лечении кислотозависимых заболеваний

С.С. Сологова, профессор М.Л. Максимов, В.В. Тарасов

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

Одними из самых распространенных среди болезней органов пищеварения считаются кислотозависимые заболевания (КЗЗ). Термин «кислотозависимые заболевания», согласно литературным данным [13], обозначает заболевания, в генезе которых значимую роль играет нарушение продукции соляной кислоты (HCl) в желудке. К таким заболеваниям относятся: язвенная болезнь (ЯБ) желудка, ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, функциональная диспепсия и т. д. Широкая распространенность КЗЗ среди населения всех стран (40–50%), частое развитие серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации, обуславливают актуальность данной проблемы [10]. По данным мировой статистики, около 7–14% взрослого населения страдают ЯБ [7]. Среди различных категорий населения распространенность ЯБ составляет от 10 до 25% [8]. Таким образом, статистические данные отражают широкое распространение заболеваний, связанных с нарушением секреции HCl.

Важная медико-социальная значимость проблемы лечения КЗЗ определяется их значительной долей в структуре заболеваний органов пищеварения и негативным влиянием на качество жизни больного. Актуальность проблемы связана с обострениями и осложнениями, которые приводят к снижению или утрате профессиональной трудоспособности. Все КЗЗ условно можно разделить на 3 группы (табл. 1) [12].

Основными лечебными мероприятиями, направленными на обезболивание, ускорение заживления, профилактику рецидивов КЗЗ, являются: ослабление влияния агрессивных факторов путем снижения концентрации H⁺ (средства, нейтрализующие кислоту, уменьшающие продукцию H⁺); защита слизистой оболочки (гастропротекция); борьба с *Helicobacter pylori* [10]. К фармакологическим средствам, эффективно влияющим на

снижение кислотности, причисляют препараты, нейтрализующие HCl. К таким препаратам относятся антацидные средства.

Антацидные средства (греч. *anti* – против, лат. *aciditas* – кислота) – препараты, нейтрализующие HCl в желудочном соке: натрия гидрокарбонат, ряд препаратов магния (магния окись, магния карбонат основной, магния трисиликат), алюминия (алюминия гидрат окиси), кальция (кальция карбонат основной), а также щелочные минеральные воды [1].

Антациды были первыми фармакологическими средствами, которые начали применять для лечения КЗЗ еще несколько столетий назад. Они оставались основными препаратами для лечения этих заболеваний практически до середины XX в., но затем были в значительной мере потеснены препаратами новых фармакологических групп (блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонной помпы). Несмотря на этот факт, антацидные средства и сегодня продолжают широко применять и рекомендовать в стандартах лечения КЗЗ. Об этом свидетельствует большое количество препаратов этой группы, зарегистрированных на территории РФ (более 50 торговых наименований антацидных средств, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств). Все эти препараты различаются по активному веществу, продолжительности действия, вкусовым качествам, форме выпуска.

Фармакологические свойства ряда современных антацидов позволяют считать их препаратами выбора для лечения и профилактики рефлюкс-гастрита и с успехом применять при ГЭРБ и КЗЗ, протекающих с нарушением моторики кишечника. Однако для достижения благоприятного исхода лечения необходимо правильно выбрать антацидный препарат с учетом его фармакологических свойств и особенностей конкретного пациента [11].

Таблица 1. Классификация КЗЗ

Группа 1	Группа 2	Группа 3
<ul style="list-style-type: none"> • ЯБ желудка • ЯБДПК • ГЭРБ • Синдром Золлингера–Эллисона • Язва при гипертиреозе 	<ul style="list-style-type: none"> • Рефлюкс-гастрит • НПВП-гастропатия • Стероидная язва • Панкреатит (острый, обострение хронического) 	<p>Еще четко не обозначенная, но включающая кишечные расстройства при синдроме Золлингера–Эллисона, язвенной болезни и др.</p>

Согласно стандартам диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение, методические рекомендации № 37), антациды рекомендуется использовать в начале курса терапии ГЭРБ, в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в монотерапии. ГЭРБ – хроническое, рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [3].

Основные механизмы действия всех современных антацидных средств [4]: нейтрализация и адсорбция HCl, адсорбция пепсина, снижение протеолитической активности желудочного сока, обволакивающее и цитопротективное действие. Нейтрализация (инактивация) HCl осуществляется за счет присоединения H⁺ к гидроксид-, гидрокарбонатным, карбонатным группам, которые содержатся в антацидах. В результате нейтрализации HCl происходят снижение протеолитической активности желудочного сока, уменьшение раздражающего влияния кислоты на слизистую оболочку желудка и, как следствие, повышение внутрижелудочного pH. Скорость развития эффекта, его продолжительность зависят от компонентов антацидных средств, лекарственной формы, времени приема препарата (табл. 2) [9]. Так как сама пища снижает кислотность желудочного сока, антацидные средства следует принимать

между приемами пищи (через 1–3 ч после еды) или ночью.

Все компоненты, входящие в состав антацидных средств, делятся на 2 основные группы: всасывающиеся и невсасывающиеся антациды [15].

К всасывающимся антацидным компонентам относятся: натрия гидрокарбонат, кальция карбонат осаждаемый, карбонат магния основной, окись магния. Данные компоненты или продукты их реакции с HCl желудочного сока растворяются в крови. Положительным эффектом всасывающихся компонентов является быстрое снижение кислотности после приема лекарственных



GAVISCON

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

НЕЙТРАЛИЗУЕТ "КИСЛОТНЫЙ КАРМАН" ^{1,2}

ПОДАВЛЯЕТ РЕФЛЮКС

И ВАШ ПАЦИЕНТ В ХОРОШИХ ОТНОШЕНИЯХ СО СВОИМ ЖЕЛУДКОМ!

1. Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011 May 3.
2. Dettmar PW et al. Int J Clin Pract 2007; 61(10): 1654–62.

Reg. уд.: ЛП–001624, ЛП–001687. Номер рекламного материала 000120. Дата выхода рекламы 02.04.2013

Реклама

ного препарата, однако действие их кратковременно. Отрицательные эффекты препаратов данной группы: развитие системного алкалоза вследствие всасывания в кровь бикарбонатов, задержка натрия в организме и появление отеков. Дополнительное образование углекислого газа в результате разложения угольной кислоты способствует растягиванию желудка и стимулированию гастроэзофагеальных рефлюксов. Отрицательным эффектом после приема всасывающихся антацидов, заслуживающим особого внимания, является повторное усиление секреции HCl после окончания действия препарата – синдром отдачи. Длительное применение карбоната кальция приводит к гиперкальциемии, что способствует возникновению запоров и образованию камней в почках.

К невсасывающимся антацидным компонентам относятся: гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния. Препараты с данными компонентами получают все большее применение. Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией HCl, поэтому их эффект развивается несколько медленнее (в течение 10–30 мин), чем у всасывающихся препаратов, но сохраняется дольше – 2,5–3 ч [15]. В отличие от 1-й группы они не вызывают синдрома отдачи и серьезных побочных эффектов. Кроме кислото-нейтрализующего действия невсасывающиеся антациды обладают значимым гастропротективным действием, адсорбируя пепсин и желчные кислоты [4]. Поскольку гидроксид магния обладает слабительным действием за счет осмотического эффекта, а гидроксид алюминия способствует запорам, к наиболее частым комбинациям невсасывающихся компонентов относятся алюминиево-магниевые.

Невсасывающиеся антациды делятся на следующие группы:

- алюминиевые соли фосфорной кислоты;
- алюминиево-магниевые комбинации;
- алюминиево-магниевые комбинации с добавлением альгината;
- алюминиево-магниевые комбинации с добавлением анестетика бензокаина;
- алюминиево-магниевые комбинации с добавлением симетикона;
- комбинации соединений алюминия, магния и кальция.

Важный дополнительный компонент антацидных средств – альгинат натрия. Источником альгиновой кислоты (от лат. *alga* – морская трава, водоросль) являются бурые водоросли, главным образом *Laminaria hyperborea*. Альгиновые кислоты представляют собой

полисахариды, молекулы которых построены из остатков D-маннурановой и L-гулурановой кислот. Блоки маннурановой кислоты придают альгинатным растворам вязкость. При ассоциации блоков гулурановой кислоты с участием катионов кальция происходит гелеобразование [5].

Комбинация антацидов с альгинатами для лечения ГЭРБ является уникальной по составу и действию – за счет нейтрализации «кислотного кармана» она оптимальна для использования у больных с множественными симптомами дискомфорта после приема пищи (изжога, кислая отрыжка, тошнота, вздутие живота, ощущение переполнения живота и т. д.) [14]. «Кислотный карман» – это слой HCl, локализующийся в проксимальном отделе желудка вблизи зоны гастроэзофагеального соединения и находящийся с ним в прямом контакте [2, 6].

Как утверждалось выше, для достижения благоприятного исхода лечения необходимо правильно выбрать антацидный препарат с учетом его фармакологических свойств. Одно из наиболее оптимальных антацидных средств, которые способствуют лечению и профилактике КЗЗ, – комбинация с добавлением альгината. Таким препаратом является хорошо изученный и применяемый в Европе более 25 лет альгинатсодержащий препарат под торговым наименованием **Гевискон. Препарат в России представлен несколькими лекарственными формами:**

- Гевискон в виде суспензии,
- Гевискон форте в виде мятной суспензии,
- Гевискон – мятные жевательные таблетки,
- Гевискон Двойное Действие – в виде жевательных таблеток и суспензии для приема внутрь.

Содержание активных веществ в различных лекарственных формах препарата представлено в таблице 3 [16].

Активные компоненты препарата вступают с желудочным соком в физическое взаимодействие и образуют плотный гелеобразный барьер, который не всасывается и остается на поверхности желудочного содержимого. Действие длится до 4 ч. При этом стенка желудка защищена от кислоты желудочного сока, но сама кислая среда не меняется, и пищеварение остается физиологичным. В процессе заброса кислоты в пищевод альгинатная «защита» не дает воздействовать кислому содержимому на пищевод, и изжога эффективно предотвращается. Системного действия Гевискон не имеет. При гиперкинетической дискинезии препарат нормализует гипермоторное нарушение функции ЖКТ за счет замедления активной перистальтики. Препарат обладает цитопротекторным эффектом (благодаря образованию желеобразной субстанции на поверхности желудка

Таблица 2. Скорость развития эффекта и продолжительность действия монокомпонентных антацидов

Препарат	Скорость развития эффекта	Продолжительность действия	Дополнительное действие
Натрия гидрокарбонат	Высокая	Кратковременная	–
Кальция карбонат	Высокая	Средняя	–
Магния гидроксид	Высокая	Средняя	–
Магния трисиликат	Низкая	Длительная	Адсорбирующее действие
Алюминия гидроксид	Низкая	Длительная	Адсорбирующее и вяжущее действие

и защите ее от желчных кислот, пепсина, кислоты). В эксперименте доказаны энтеросорбентные свойства альгинатов.

Основные компоненты препарата не всасываются в системный кровоток, поэтому Гевискон является одним из немногих антацидов, который можно принимать во время беременности и кормления грудью. Основные особенности различных лекарственных форм препарата представлены в таблице 4.

Таким образом, современные комбинированные антацидные средства занимают достойное место среди средств профилактики и лечения КЗЗ, улучшают качество жизни больного. Данная группа препаратов не только способствует снижению кислотности желудочного содержимого, но и стимулирует процессы регенера-

ции слизистой, обладая цитопротективным действием. Гевискон – один из наиболее изученных и эффективных препаратов, которые обладают высоким профилем безопасности, длительным и быстрым действием. Препарат с успехом может применяться для купирования симптомов ГЭРБ, а также при различных КЗЗ.

Литература

1. <http://www.medical-enc.ru/1/antacids.shtml> (дата обращения 27.08.2014).
2. McColl K.E., Clarke A., Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux // *Gut*. 2010. Vol. 59. P. 430–431.
3. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 823.
4. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. с. 804–805.
5. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами. <http://www.ivrach.ru/2008/06/5414252/> (дата обращения 27.08.2014).
6. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М., Рахметова В.С. Ингибиторы протонной помпы при ГЭРБ: стоит ли ждать полного оправдания надежд или признать легкое разочарование? // *Современная гастроэнтерология*. 2013. № 2 (70). С. 99–102.
7. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: Пособие для врачей. СПб., 2002.
8. Жернакова Н.И., Медведев Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2010. № 10. <http://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-osobennosti-techeniya-язвенной-болезни-v-razlichnyh-vozrastnyh-gruppah> (дата обращения: 25.08.2014).
9. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни // *РМЖ*. 2005. Т. 4. № 2. С. 5.
10. Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Наглядная фармакология / пер. с нем. М.: Мир, 2012. 178 с.
11. Минушкин О.Н. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М., 2004. С. 41–42.
12. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010. № 2–3. С. 9–12.
13. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение): Учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СПбМАПО, 2005.
14. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: эффективность использования комбинации альгинатов и антацидов // *Гастроэнтерология*. 2014. № 01.
15. Фадеев Г.Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний // *Здоровье Украины*. 2007. № 20/1. С. 30–32.
16. Функциональная гастроэнтерология. <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/890> (дата обращения 29.08.2014).

Таблица 3. Содержание активных веществ в различных лекарственных формах Гевискона

Лекарственная форма	Активное вещество	Содержание, мг
Гевискон (суспензия), 10 мл	Натрия альгинат	500
	Натрия гидрокарбонат	267
	Кальция карбонат	160
Гевискон форте, 10 мл	Натрия альгинат	1000
	Калия гидрокарбонат	200
	Кальция карбонат (вспомогательное вещество)	
Гевискон (жевательные таблетки)	Натрия альгинат	250
	Натрия гидрокарбонат	133,5
	Кальция карбонат	80
Гевискон Двойное Действие	Суспензия	
	Натрия альгинат	500
	Натрия гидрокарбонат	213
	Кальция карбонат	325
	Жевательные таблетки	
	Натрия альгинат	250
Натрия гидрокарбонат	267	
	Кальция карбонат	160

Таблица 4. Основные особенности различных лекарственных форм препарата Гевискон

Гевискон	Гевискон форте	Гевискон Двойное Действие
<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое действие • Длительное действие • Не имеет системного действия • Имеет высокий профиль безопасности • Разрешен беременным • Разрешен детям от 6 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое действие • Длительное действие • Не имеет системного действия • Имеет высокий профиль безопасности • Разрешен беременным • Разрешен детям от 12 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Помогает при нарушениях пищеварения (дискомфорт, тяжесть в желудке после приема пищи) и изжоге • Быстрое действие • Длительное действие • Не имеет системного действия • Имеет высокий профиль безопасности • Разрешен беременным • Разрешен детям от 12 лет

Плейотропные эффекты рабепразола

Профессор М.Ф. Осипенко¹, профессор О.Д. Лопина², Д.Г. Эстулин³

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

³ Медицинский отдел компании «Янссен», Москва

Механизмы и особенности ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола (оригинальный препарат *Париет*) как быстрого и эффективного ингибитора желудочной секреции известны и изучены хорошо. Высокая скорость наступления эффекта, отсутствие зависимости от особенностей печеночного метаболизма в связи с преобладанием неферментного пути, начало действия при высоких значениях рН, что отражает работу рабепразола в умеренно кислой среде, – все это определяет и характеризует особенности действия данной молекулы.

Однако наряду с основным действием рабепразола все больший интерес вызывает изучение плейотропных эффектов ИПП. Целый ряд исследований показал действие рабепразола не только в отношении кислотопродуцирующей способности желудка, но и на моторику верхних отделов ЖКТ. Показаны клинический эффект купирования симптомов, изменение его эвакуаторной функции [1].

Оценка эвакуаторной функции желудка методом дыхательного теста с приемом жидкой пищи и ¹³С-ацетатом продемонстрировала: назначение рабепразола замедляет скорость эвакуации пищи из желудка, что сопровождается улучшением его аккомодации [2–6].

Ключевым механизмом возникновения постпрандиального дистресс-синдрома является нарушение аккомодации желудка к поступающей пище. Именно этот механизм, вероятнее всего, лежит в основе симптома раннего насыщения и чувства переполнения после приема даже небольших объемов пищи. Назначение рабепразола увеличивало время эвакуации жидкости из желудка, что продемонстрировал дыхательный тест с ¹³С-ацетатом (0,65±0,12 ч против исходного 0,77±0,12 ч, p=0,035), так же как и замедление экскреции ¹³СО₂ в выдыхаемом воздухе.

Было также показано, что рабепразол замедляет эвакуацию жидкости с растворенными твердыми компонентами. Скорость эвакуации жидкости из желудка отражает взаимосвязь между внутрижелудочным давлением и резистентностью его пилорического отдела. Поэтому ускорение эвакуации из желудка, вызванное рабепразолом, может быть объяснено либо снижением внутрижелудочного давления, либо изменением резистентности пилорического отдела. Причем в отношении рабепразола второе маловероятно. Более вероятно, что рабепразол снижает внутригастральное давление, тем самым улучшая аккомодацию желудка.

Быстрое введение 1 л воды приводит к повышению давления на стенки желудка. В случае нарушения аккомодации желудка происходит быстрая эвакуация жидкости.

Признаки замедления эвакуации большого объема введенной жидкости отражают улучшение функции аккомодации.

Обсуждается ряд факторов, который может обуславливать данный феномен. Полагают, что гормон грелин вырабатывается в желудке и является эндогенным лигандом, участвующим в регуляции объема поступающей пищи и моторной функции желудка. Его метаболиты влияют на симптомы функциональной диспепсии. Однако изменения уровня грелина при назначении рабепразола (Париета) выявлено не было [2].

Другим потенциальным фактором, оказывающим влияние на моторику, может быть гастрин. Повышение его уровня может замедлять эвакуацию из желудка, но маловероятно, что кратковременный прием препарата с очень незначительным повышением уровня гастрина может так существенно повлиять на эвакуацию.

Предыдущие исследования с омепразолом показали отсутствие изменения эвакуации жидкого содержимого из желудка при применении препарата даже при существенном повышении уровня гастрина [7]. Возможным механизмом является усиление продукции оксида азота, что приводит к расслаблению проксимальных отделов желудка в ответ на прием пищи [6].

С выделением оксида азота связывают и гастропротективный эффект рабепразола. При неоднократном применении (1 р./сут в течение 3 дней) рабепразол усиливает заживление эрозий слизистой оболочки желудка у крыс, вызванных введением абсолютного этанола [8]. Общая длина эрозий после 3 дней приема рабепразола уменьшается на 80%. Данный эффект рабепразола не связан с его действием на циклооксигеназу, поскольку он не устраняется индометацином – ингибитором этого фермента. Не исключено, что способность рабепразола (Париета) ускорять заживление поражений слизистой оболочки желудка связана с его воздействием на NO-синтазу, т. к. вызванные индометацином язвы устраняются под действием L-аргинина (субстрата NO-синтазы) и нитроглицерина (донора NO) [9].

Еще одним возможным уникальным эффектом рабепразола является его способность повышать уровень некоторых протективных компонентов в желудочном секрете, что также может обуславливать гастропротективный эффект препарата.

Так, в двойном слепом исследовании на добровольцах под воздействием рабепразола (Париета) концентрация муцина возросла статистически значимо и в стимули-

Париет®

эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ^{4,5}

ЭФФЕКТИВЕН
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА^{2,8,9}



МИНИМАЛЬНЫЙ
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
СРЕДИ ИПП^{6,7}

МАКСИМАЛЬНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ
КИСЛОТОСУПРЕССИИ,
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ
В РЕМИССИИ^{1-3*}

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Janssen-Cilag



1. Kirchheiner J. et al., Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31. 2. Saitoh T. et al., Hepatogastroenterology, 2009; 56 (91-92): 703-6. 3. SchroverR. et al., Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004, Poster, 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет® 5. Barnett JL, Robinson M. Manag Care, 2001; 10(10Suppl): 17-21 6. Horn J. Aliment Pharmacol Ther. ymp. Ser 2006; 2(2):340-350 7. FLodato et al., World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985 8. Ken Arizumi et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006) 1428-1434 9. Zhao F et al., Helicobacter, 2008 Dec; 13(6):532-41

рованную пентагастрином ($3,36 \pm 0,39$ против $1,50 \pm 0,32$ мг/мл, $p < 0,001$), и в базальную фазы секреции ($3,31 \pm 0,38$ против $2,28 \pm 0,36$ мг/мл, $p < 0,01$). Содержание слизи выросло в 2,6 раза в стимулированную фазу ($0,96 \pm 0,08$ против $0,36 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,0001$) и на 41% ($0,82 \pm 0,09$ против $0,58 \pm 0,09$ мг/мл, $p < 0,05$) – в базальную фазу. Вязкость желудочного сока также возросла в обе фазы – $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно [10]. При этом ни один из других ИПП не продемонстрировал подобного эффекта.

Ранее данный эффект был продемонстрирован в эксперименте [11]. Т. Jaworski et al. проводили оценку содержания слизи и муцина в желудочном соке до и после применения напроксена, а также влияния на данные изменения рабепразола [12]. В исследование, соответствующего дизайну двойного слепого плацебо-контролируемого поперечного, у 21 бессимптомного *Helicobacter (H.) pylori*-отрицательного добровольца секреция желудочной слизи при применении напроксена статистически значительно снижалась и в базальную (на 44%; $p < 0,001$), и в стимулированную пентагастрином (на 35%; $p < 0,001$) фазы. Добавление рабепразола восстанавливало нарушенную секрецию слизи в базальную фазу (на 47%; $p < 0,01$) и в стимулированную пентагастрином (на 22%).

Рабепразол (Париет) восстанавливал и секрецию муцина, уровень которого в желудочном соке снижался при применении напроксена на 67% ($p = 0,003$) в стимулированную фазу и на 40% – в базальную ($p = 0,05$).

Повреждающее действие на слизистую желудка нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) через влияние на синтез простагландинов хорошо известно. К факторам, нивелирующим негативный эффект НПВП на слизистую желудка, относятся препараты, улучшающие или усиливающие слезо- и муцинообразующий эффекты.

После применения рабепразола увеличение содержания муцина может быть вызвано только усилением его синтеза слизиобразующими клетками с последующим высвобождением в просвет желудка.

С учетом того, что секреция муцина слизистой пищевода у больных с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) существенно снижена, действие рабепразола на выработку муцина было оценено в исследовании у 15 пациентов с ЭРБ. Они получали препарат в дозе 20 мг/сут в течение 8 нед. Измерения проводили до и после терапии. Секреция муцина была статистически значительно выше после лечения рабепразолом (Париетом), чем при исходном измерении. Более того, заживление эрозий было связано с увеличением концентрации муцина в секрете вырабатывающих слизь желез подслизистой оболочки пищевода [13]. Этот эффект – новый с точки зрения фармакологических эффектов ИПП.

Активно продолжает изучаться и прямой антихеликобактерный эффект рабепразола (Париета) [14–16]. Одним из возможных механизмов данного действия является блокирование подвижности инфекта. Подвижность хеликобактера (*H. pylori*), осуществляемая полярно расположенными жгутиками, необходима для колонизации слизистой оболочки желудка и развития гастрита и является одним из важнейших факторов вирулентности. Концентрация для подавления 50% активности *H. pylori* составляет для деривата рабепразола, рабепразола,

лансопразола и омепразола соответственно 0,25, 16, 16 и более 64 мг/мл. Из всех ИПП на рынке большим подавляющим подвижность инфекта действием обладают рабепразол и его тиоэфир дериват. Никакие другие кислотоподавляющие препараты или противохеликобактерные средства не обладают таким эффектом [17].

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о снижении эффективности эрадикации *H. pylori* при использовании стандартных схем. В частности, при проведении наиболее используемой стандартной тройной терапии, рекомендованной еще в 1996 г., эффективность эрадикации *H. pylori* снизилась во многих странах до менее чем 80% [18]. Это объясняется увеличением устойчивости бактерии по отношению к антибиотикам. К появлению такой резистентности приводят различные явления. Например, описано формирование биопленок на поверхности микроорганизма, что усложняет проникновение лекарственных средств внутрь патогена [19, 20]. Еще одна и, пожалуй, наиболее важная причина – это генетическая вариабельность вида. Описано появление мутаций в рибосомной РНК хеликобактера, увеличивающих резистентность микроорганизма к кларитромицину (именно с рибосомной РНК связывается антибиотик, что приводит к ингибированию синтеза белка [21]), а также мутаций в белках системы, обеспечивающей экспорт лекарственных соединений из клеток микроорганизма [22]. Мутации в белках-транспортерах формируют устойчивость по отношению ко многим антибиотикам одновременно. Для обеспечения эффективности эрадикации предпринимаются попытки создать иные схемы терапии со сменой антибиотиков, введением препаратов висмута, сочетанием последовательного и одновременного приема препаратов.

В связи с этим особый интерес представляет информация о том, что рабепразол усиливает активность различных антибиотиков. В частности, минимальные ингибиторные концентрации метронидазола и амоксициллина при действии на штаммы с множественной лекарственной устойчивостью в присутствии рабепразола снижаются в 4 раза [23]. Одно из возможных объяснений этого явления заключается в том, что ИПП выводятся из клетки *H. pylori*, как и антибиотики, за счет работы системы, обеспечивающей экспорт лекарственных препаратов из клетки. В этом случае ИПП будут конкурировать с антибиотиками за выход из клетки, вследствие чего их выход будет уменьшаться, что приведет к усилению активности антибиотиков. Рабепразол (Париет) как наиболее гидрофобный из всех ИПП может легко пассивно входить через мембрану. При выходе через систему переноса он, конкурируя с антибиотиками за систему, обеспечивающую экспорт лекарственных средств из клетки, может уменьшать выход антибиотиков, что приведет к увеличению их концентрации внутри клетки *H. pylori* и, соответственно, увеличит их активность.

Таким образом, несмотря на длительное существование на рынке рабепразола (Париета), выявляются новые свойства данной молекулы, которые, возможно, будут важны не только в теоретическом плане, но и в клинической практике.

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

Дерматологические симптомы цирроза печени: значимость междисциплинарной проблемы

ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, Москва

К.м.н. А.Б. Яковлев

Печень – многофункциональный орган, выполняющий ряд жизненно важных функций. Жизнь без этого органа так же невозможна, как без сердца и легких. Различные авторы называют различные функциональные характеристики печени, «соответствующие» специальностям этих авторов: для гастроэнтеролога печень – преимущественно орган, являющийся частью пищеварительного тракта, для эндокринолога – самая крупная в организме железа, для гематолога – орган кровотока (у плода), для иммунолога – орган ретикулоэндотелиальной системы. Отсюда понятно, что печень обладает совершенно уникальным набором внешне наглядную не связанных между собой функций.

Печень взрослого человека весит около 1,5 кг. Она покрыта тонкой прочной соединительнотканной оболочкой – глиссоновой капсулой [1]. Большая часть печени располагается в правой стороне туловища. Печень проецируется на переднюю брюшную стенку надчревной области. Верхняя граница печени в норме начинается в 10-м межреберье справа по средней подмышечной линии. Отсюда она круто поднимается кверху и медиально. По правой сосковой линии граница печени может достигать в норме 4-го межреберья. Далее граница печени опускается влево, пересекает грудину несколько выше основания мечевидного отростка, верхняя граница печени доходит до середины расстояния между левой грудинной и левой сосковой линией.

Нижняя граница печени также начинается в 10-м межреберье справа, но идет наискосок и медиально, пересекает 9-й и 10-й реберные хрящи справа, идет по области над чревьем наискосок влево и вверх, пересекает реберную дугу на уровне 7-го левого реберного хряща и в 5-м межреберье соединяется с верхней границей [2]. Расположение нижней границы печени – одна из наиболее важных клинических характеристик ее размера. В норме она определяется ниже края реберной дуги справа, выступ должен быть не более чем 2 см.

Печень состоит из 2-х главных долей, правая доля значительно крупнее левой. Нижняя поверхность печени называется висцеральной и соприкасается с некоторыми частями ЖКТ и правой почкой. Верхняя поверхность печени гладкая, непосредственно прилежит к диафрагме. На нижней поверхности печени имеется короткая глубокая поперечная борозда – ворота печени.

Относительная массовая доля печени неодинакова в различные периоды жизни человека: у новорожденного печень занимает большую часть брюшной полости, а масса составляет 1:20 массы тела; у взрослого масса

печени – 1:50 массы тела, а ее скелетотопия соответствует описанной выше [2].

Печень состоит из паренхимы, формируемой гепатоцитами, и соединительнотканной стромы. Гепатоциты – функциональные клетки печени, выполняющие не менее 500 различных функций – от накопительных (гликоген) до детоксицирующих (глюкуронид).

Уникальность печени как органа состоит еще и в том, что она является одновременно экзокринной и эндокринной железой. Эндокринный секрет поступает из печени непосредственно в кровоток, а экзокринный представляет собой желчь. Последняя поступает в печеночный проток, желчный пузырь, двенадцатиперстную кишку (ДПК). Общий желчный проток (ductus choledochus) открывается в ДПК, формируя фатеров сосок. За 1 сут в кишку поступает от 0,5 до 1 л желчи, динамика ее поступления определяется пищеварительной необходимостью. Если такой необходимости нет, желчь депонируется в желчном пузыре [2].

Желчь содержит желчные пигменты (билирубин), соли желчных кислот, белки, холестерин, кристаллоиды тканевой жидкости. Основная функция желчи заключается в эмульгировании пищевых жиров, что является подготовкой к ферментативному воздействию. В норме количество желчного пигмента – билирубина в крови невелико: его общее количество не должно превышать 20 мкмоль/л, а количество билирубина, определяемого прямой диазореакцией (метод Ендрашека), – не более 3,4 мкмоль/л [3]. Последний представляет собой глюкуронид билирубина. Так называемый «непрямой» билирубин – это желтый пигмент, связанный с белками крови, не прошедший детоксикацию в печени. Небольшое количество токсичного «непрямого» билирубина в крови не приводит к нарушению общего гомеостаза.

Заболевания печени неминуемо сказываются на состоянии кожи и ее придатков. При этом возникают симптомы, оценка которых даже при отсутствии специальных исследований позволяет поставить точный диагноз и направить лечебный процесс в нужном направлении. Одним из таких серьезных заболеваний является цирроз печени.

Необходимо различать 2 процесса, в исходе которых орган теряет большую часть специфических для него функций. Потеря этих функций происходит в результате гибели специализированных элементов органов, в данном случае гепатоцитов, и замещения их соединительной тканью. Эти 2 процесса – цирроз и фиброз.

Фиброз – процесс неактивный, представляющий собой рубцовые изменения в каком-либо органе; од-

нажды возникнув, например, вследствие абсцесса, фиброз заполняет недостающую структуру органа, хотя и является в функциональном смысле несостоятельным. Опасности данный процесс не представляет, т. к. не является активным, не прогрессирует.

Цирроз – это активный процесс замещения функционально-специализированной ткани тканью соединительной, уже не выполняющей специализированных функций. Основная опасность цирроза – в его неуклонном прогрессировании, сопровождающемся гибелью функциональных элементов органа – гепатоцитов. Уникальность печени как органа состоит еще и в том, что она обладает выраженными регенераторными возможностями, способна восстановить часть утраченных долек. Именно эта способность к регенерации утрачивается при циррозе. Поврежденные гепатоциты регенерируют медленнее, чем происходит их замещение соединительной тканью.

Причины цирроза сводятся к действию ряда агентов, активность которых превосходит адаптационные возможности органа [4–6].

В основу патогенетической классификации цирроза печени положен принцип учета портальной гипертензии, развития цирроза в результате предшествующих некроза гепатоцитов, длительного застоя желчи. В соответствии с этой клинико-морфологической классификацией различают циррозы печени: портальный, постнекротический, билиарный, смешанный.

Портальный цирроз – наиболее часто встречающийся вид цирроза печени (до 40% всех случаев). Свое название этот вид получил из-за часто развивающейся гипертензии в системе воротной вены печени. По клинической классификации ВОЗ, это цирроз микронодулярный, а его причинами часто бывают алкогольная интоксикация, жировой гепатоз, патологические состояния с белково-витаминной недостаточностью; могут иметь значение и инфекционные поражения, например, болезнь Боткина [7]. Еще один синоним портального цирроза – септальный, поскольку для него характерно образование соединительнотканых перегородок, фрагментирующих дольки печени. Из общеклинических симптомов для портального цирроза характерны слабость, потеря аппетита, боли в области правого подреберья, чередование запоров и поносов, вздутие живота. Печень пальпируется в 85% случаев, селезенка – в 40% случаев. Желтуха развивается в начале процесса только у 12% больных. Увеличение печени на ранних стадиях цирроза может никак не проявляться клинически, и о неблагополучии свидетельствует только увеличение размеров органа. Постепенно консистенция печени становится более плотной, ее поверхность – бугристой, а увеличение размера может смениться уменьшением. Спленомегалия появляется позднее, чем гепатомегалия [7].

Очень быстро при портальном циррозе развиваются застойные явления в различных венозных бассейнах: на эзофагогастродуоденоскопии определяются варикозное расширение вен пищевода (из которых временами возможны кровотечения), вен передней брюшной стенки («голова Медузы», рис. 1), переполнение геморроидальных узлов [7]. Вследствие застоя происходит пропотева-

ние жидкой части плазмы крови в брюшную полость, и формируется асцит, иногда достигающий значительных размеров. На нижних конечностях развиваются массивные отеки. Появление асцита всегда указывает на наличие печеночно-клеточной недостаточности. Ведь помимо застойных явлений выходу жидкости в ткани способствует нарушение синтеза альбумина. Этот момент в сочетании с задержкой натрия приводит к понижению внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления. Задержка натрия обусловлена повышенным синтезом альдостерона и снижением его инактивации при циррозе.

Постнекротический цирроз составляет до 30% всех циррозов и по классификации ВОЗ соответствует макронодулярному циррозу. В большинстве случаев эта форма цирроза возникает в исходе вирусных гепатитов, вследствие чего он также получил название «постгепатитный». Другие причины этой формы цирроза – гепатотоксические яды. Под действием всех этих факторов происходит некроз паренхимы печени, а вслед за массивными некрозами наступает коллапс сохранившейся стромы. Коллабированная строма превращается в рубцы, между которыми сохраняются участки печеночной ткани. Поскольку регенераторная способность печени какое-то время сохраняется, между прослойками соединительной ткани образуются крупные узлы функционально все еще состоятельной печеночной паренхимы [7]. Но, к сожалению, для этой формы цирроза характерно быстрое прогрессирование заболевания, и признаки печеночно-клеточной недостаточности быстро выступают на первый план: боли в правом подреберье, диспептические расстройства. Желтуха развивается у большинства больных и протекает волнообразно. Часто присоединяются астено-вегетативные нарушения. Если для портального цирроза характерно медленное прогрессирование асцита, то при постнекротическом циррозе асцит имеет волнообразное течение и на ранних стадиях может даже какое-то время самостоятельно разрешаться [7, 8].

Билиарные циррозы составляют 5–10% всех циррозов печени. Различают первичный и вторичный билиарный цирроз. Первичный билиарный цирроз – воспа-



Рис. 1. «Голова Медузы»

лительное аутоиммунное заболевание междольковых и септальных желчных протоков. Желчные протоки постепенно разрушаются под воздействием вирусов, лекарств, других интоксикантов; это состояние ведет к дуктопении, персистирующему холестазу, прогрессирующей печеночной недостаточности. Таким образом, в основе первичного билиарного цирроза лежит внутрипеченочный холестаз. Этой формой цирроза чаще болеют женщины в возрасте 40–60 лет, интенсивный показатель составляет 4–15 случаев на 10⁵ населения. Средняя продолжительность жизни пациентов с клиническими проявлениями – 7–10 лет [8]. Вторичный билиарный цирроз возникает при холангитах, врожденных дефектах строения желчных путей, при наличии различных длительно существующих препятствий для оттока желчи (камень, рубец, новообразование). Соединительная ткань развивается вокруг желчных канальцев и по периферии печеночных долек, вследствие чего возникают так называемые «ложные дольки». В основе вторичного билиарного цирроза лежит внепеченочный холестаз.

Общеклинические симптомы билиарного цирроза определяются холестазом. Характерны желтуха, кожный зуд, стеаторея, остеопороз, кровоточивость. В клинически выраженных случаях развивается портосистемная энцефалопатия [8].

Кожный зуд хотя и может иметь место при любых поражениях печени, особенно мучителен именно при билиарном циррозе. Иногда его интенсивность можно сравнить с зудом при лимфоме кожи или при тяжелом течении атопического дерматита. Зуд доводит больного до иступления, иногда до суицида [8]. Отличительной особенностью кожного зуда при печеночной недостаточности является наличие только вторичных элементов – экскориаций (расчесов), в то время как первичные элементы всевозможных высыпаний, характерных для большинства зудящих дерматозов, отсутствуют (рис. 2). Нет папул, везикул, бугорков, лишь иногда встречаются уртикарии.

Функциональная характеристика цирроза печени любого происхождения включает следующие параметры [4, 9]:



Рис. 2. Экскориации при кожном зуде

1. Печеночно-клеточная недостаточность:

- компенсированная (только изменение показателей нагрузочных проб, уровень билирубина – <34 мкмоль/л, протромбиновое время (ПТВ) – 1–4 с, уровень альбумина – >35 г/л);
- субкомпенсированная (уровень билирубина – 35–50 мкмоль/л, уровень альбумина – 28–35 г/л, ПТВ – 4–6 с);
- декомпенсированная (уровень альбумина – <28 г/л, уровень билирубина – > 51 мкмоль/л, ПТВ – > 6 с).

2. Портальная гипертензия:

- умеренная;
- резко выраженная.

Для цирроза характерна внутripеченочная форма портальной гипертензии.

3. Активность цирроза:

- неактивный;
- активный (степень умеренная, выраженная).

4. Асцит:

- нет;
- мягкий;
- напряженный.

5. Энцефалопатия:

- нет;
- легкая (1–2 степень);
- тяжелая (3–4 степень).

Гибель клеток и тканей со столь огромным функциональным набором (как уже было отмечено, не менее 500), каким обладает печеночная ткань, и определяет все разнообразие кожной симптоматики, проявляющейся у больного с циррозом печени.

Желтуха и кожный зуд являются неотъемлемыми симптомами цирроза печени. Оттенки желтизны могут варьировать в широких пределах – от бледно-желтого до желто-красного. Существует даже понятие «субиктеричность», когда желтушность субъективно едва угадывается; признак хорошо определяется на склерах. Желтуха становится заметной клинически при билирубинемии не менее 34–36 мкмоль/л (2–3 мг%) [1, 9].

Распределение желтизны по поверхности кожи может быть неравномерным, часто она более выражена на туловище и склерах, а на конечностях – в меньшей степени. В околопупочной зоне часто проецируется острая патология гепатобилиарной системы: при остром холецистопанкреатите здесь возможно появление геморрагий, а при разрыве общего желчного протока – резкое желтое окрашивание. Слабовыраженная желтуха бывает при атрофических формах цирроза.

К кардинальным симптомам цирроза – желтухе и кожному зуду часто присоединяются другие, имеющие значение не только для верификации диагноза, но и для клинической оценки функционального состояния печени, степени компенсации патологического процесса, а значит, и для прогноза.

В терапевтической истории болезни общая характеристика кожных покровов больного, как правило, не выносится в отдельный status localis. Это один из начальных этапов осмотра пациента. Для портального цирроза характерна темная пигментация кожи, в большей степе-

ни открытых ее участков, что связано с отложением в дерме меланина; в свою очередь эти отложения меланина обусловлены повышенным содержанием эстрогенов и стероидных гормонов. Отмечается так называемый землистый цвет лица.

При любой форме цирроза печени происходят изменения волосяного покрова. Из всех придатков кожи волосы, пожалуй, наиболее чувствительны к интоксикации. У больных циррозом печени часто можно обнаружить отсутствие волос в подмышечной области. Повышенное содержание эстрогенов ведет к тому, что даже у мужчин пропадают волосы в области бороды и усов, развивается гинекомастия [5].

Развитие эритемы ладоней – симптом, характерный не только для цирроза, но и для любого хронического заболевания печени. Вместе с тем при циррозе «печеночные ладони» являются неотъемлемой частью клинической картины. Кроме эритемы отмечается сглаженность thenar и hypothenar. Этот симптом может наблюдаться не только у больных с циррозом печени, но и при беременности, ревматоидном полиартрите, а также у здоровых подростков [5].

Клиническую картину цирроза печени часто дополняют различные новообразования. Все новообразования, возникающие на этом фоне, являются доброкачественными. Их условно можно разделить на сосудистые, «новообразования накопления» и гиперкератотические.

К сосудистым новообразованиям относятся всевозможные гемангиомы, в первую очередь звездчатые паукообразные гемангиомы, являющиеся едва ли не столь же характерным признаком поражения печени, как «печеночные ладони». Их еще называют «паучками». Они считаются прогностически неблагоприятным признаком. Локализуются эти «паучки» почти исключительно в области оттока верхней полой вены: на лбу, затылке, плечах, передней стенке грудной клетки. Морфологически звездчатые гемангиомы представляют собой точечные, по 1–3 мм, эктазии сосудов темно-красного, вишневого цвета. При витропрессии, слабом нажатии предметным стеклом, особенно при использовании дерматоскопа, можно обнаружить пульсацию центрального сосуда. Механизм их образования, по-видимому, обусловлен рядом медиаторов и гормонов, высвобождающихся в период гибели гепатоцитов. Гепарин является одним из таких гормонов. При гепатопатиях поражаются и артериолы, и вены [10].

Дифференцировать сосудистые звездочки следует от ангиомоподобных элементов при болезни Рендю–Ослера–Вебера (телеангиэктазия наследственно геморрагическая), ангиокератом Фабри–Андерсона, Фордайса, паукообразных невусов. Последние представляют собой сосудистые невусы, существуют с раннего детства и не сопровождаются патологией внутренних органов. Столь же безобидна ангиокератома Фордайса, представляющая собой врожденную мальформацию сосудистой стенки. А вот ангиокератома Фабри–Андерсона требует пристального внимания, ибо является смертельным заболеванием [11].

Характерным для цирроза печени, но относительно редким симптомом является синюшный, малиновый или

красный язык с выраженной атрофией слизистой и сосочков. Губы тоже становятся красными, как бы лакированными. Этот признак наблюдается при циррозах, но его часто трудно интерпретировать и отличить от других патологических состояний. Так, например, этот признак может быть единственным проявлением начинающегося красного плоского лишая. Кроме того, атрофией и «лакированностью» языка часто сопровождается кандидоз слизистой полости рта, его атрофическая форма. Цианотичность языка, хотя и без выраженной атрофии, может наблюдаться при митральных и смешанных пороках сердца, при которых цирроз печени – не редкость.

В целом сосудистая система сильно страдает при циррозе печени. У таких пациентов развиваются различные варианты ливедо (рис. 3) – своеобразного расширения сосудов кожи: по типу сетки – сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), колец – кольцевидное ливедо (*livedo annularis*), кроны дерева – древовидное ливедо (*livedo racemosa*) [12].

В тяжелых случаях, особенно на стадии постепенного перехода хронического активного гепатита в цирроз, у таких больных на коже туловища и конечностей появляются множественные геморрагии, и хотя это состояние носит название «печеночная пурпура», характер геморрагий варьирует от мелких петехий до экхимозов и вибицес. При обнаружении даже мелкоточечных кровоизлияний или кровоизлияний в склере рекомендуется выполнить общеизвестные клинические приемы оценки состояния сосудистой стенки: «жгута», «щипка», проверить наличие симптома Румпеля–Леде. Иногда сосудистая стенка страдает настолько, что выявляется геморрагический дермографизм [12]. Пациенты могут предъявлять жалобы на частые носовые кровотечения.

«Новообразования накопления» представлены ксантомами и ксантелазмами. Они представляют собой проявления функциональных нарушений липидного обмена. Специфическими для цирроза печени эти новообразования не являются и скорее указывают на пред-

расположенность к отложению липидов в тканях. Но поскольку нарушения липидного обмена являются непременным компонентом патогенеза цирроза печени, появление ксантом и ксантелазм уже представляет собой клиническую составляющую клинко-лабораторного синдрома дислипидемии. Своеобразные отложения липидов могут формироваться как на фоне гиперлипиде-



Рис. 3. Сетчатое ливедо (*Livedo reticularis*)

мии, так и при нормолипидемическом состоянии. Наиболее частыми вариантами отложения в коже холестерина и липидов являются плоские ксантомы и ксантелазмы [13]. Они представляют собой узелки желтовато-белесоватого цвета размером от 1 до 5 мм округлой или овоидной формы. Отложение липидов происходит в верхних слоях дермы, где находится скопление пенных клеток. Цитоплазмы этих клеток заполнены липидами. Обычно при диагностике стойкой дислипидемии имеют значение множественные плоские ксантомы.

Кроме плоских встречаются также множественные эруптивные ксантомы (рис. 4), представляющие собой более крупные образования – узлы размером 5–8 мм, безболезненные, располагающиеся рассеянно по всему кожному покрову; наибольшее их количество обнаруживается на разгибательных поверхностях конечностей, спине, ягодицах. Часто эти узлы имеют воспалительный венчик вокруг основного элемента [14].

При проведении дифференциальной диагностики при множественных плоских и эруптивных ксантомах следует учитывать не только гиперлипидемические и дислипидемические состояния, но и нозологии, не имеющие прямого отношения к обмену липидов: это различные гематологические заболевания, зачастую тяжелые; состояния, угрожающие жизни (гистиоцитоз X, лейкозы, миеломная болезнь и другие системные заболевания).

Более редкие типы ксантом – туберозные и сухожильные, они никак не коррелируют с циррозом печени.

Гиперкератотические новообразования на коже при циррозе печени могут быть представлены старческими кератомами. Это гиперкератотические новообразования коричневатого цвета размером 1–2 см, возвышающиеся над поверхностью кожи, плотноватые и шероховатые на ощупь. Локализуются они почти исключительно на коже туловища, иногда располагаются по линиям натяжения Лангера. Если этих новообразований немного, то они представляют собой самостоятельную нозологию и отражают лишь склонность кожи к появлению таких новообразований. Если в течение года или даже более короткого периода внезапно произошло массивное толчкообразное высыпание этих кератом в огром-

ном количестве, то такое состояние может быть расценено как синдром Leser–Trelat [15], паранеоплазия, вызванная карциномой ЖКТ. Если же количество кератом медленно увеличивается в течение 3–4 лет, и в конечном итоге к ним присоединяются другие симптомы и кожный зуд, то необходимо обследование печени.

Специалисту можно о многом судить по изменениям состояния ногтей больного. Дело в том, что еще одним компонентом патогенеза цирроза печени является нарушение белкового обмена, в т. ч. и нарушение синтеза кератина. Часто у таких пациентов мы обнаруживаем изменения структуры и цвета ногтей. На эндогенный характер этих изменений указывают их симметричность и множественность. Например, единичные точечные белесоватые пятнышки на одном из ногтей кистей, постепенно продвигающиеся к свободному краю, не только не свидетельствуют о наличии серьезного заболевания, но даже не рассматриваются как патологическое состояние. Для учета симптома лейконихии (рис. 5) в качестве значимого признака необходимы симметричность, множественность изменений, а также большая площадь поражения. Наиболее типична для токсического (алкогольного) цирроза тотальная лейконихия – симптом хоть и редкий, но вместе с тем четко коррелирующий с тяжестью процесса [5].

Гораздо чаще встречаются неспецифические изменения структуры ногтей:

- ониходекисис – трещины свободного края ногтя;
- онихошизис – расслоения ногтя параллельно горизонтальной поверхности;
- точечные углубления (симптом Розенау) по типу псориатических, но в меньшем количестве;
- продольные гребешки ногтей (по типу «реек крыши») – встречаются в норме у людей старческого возраста, а в молодом возрасте – при соответствующих тяжелых заболеваниях;
- гапалонихия (онихомаляция) – своеобразное размягчение ногтевой пластинки вследствие нарушений ее минерализации;
- койлонихия – вогнутые, «ложкообразные» ногти являются вариантом гапалонихии, но в сочетании с дру-



Рис. 4. Ксантомы эруптивные в области затылка



Рис. 5. Полосовидная лейконихия

гими симптомами (субиктеричность склер, землистость лица, «лакированный язык») могут служить критерием выраженной интоксикации и, соответственно, прогностически неблагоприятным признаком.

Патология сосудов ногтевого ложа – частое явление при токсическом гепатите с исходом в цирроз. Часто наблюдается симптом «занозы», splinter symptom – расширение капилляров ногтевого ложа и повышение их проницаемости, проявляющееся в виде тонкой короткой «ниточки», просвечивающей через ногтевую пластинку (рис. 6). Появление этого симптома – относительно раннее свидетельство неблагополучия печени, а при циррозе этот признак появляется регулярно.

Гипертрофические поражения ногтей, их чрезмерное уплотнение (склеронихия), гиппократовы ногти для цирроза печени не характерны.

Классическим признаком длительно пьющего человека всегда считалась эритема лица – симптом, описанный во многих художественных произведениях. Между тем сама по себе эритема лица, или розацеа, напрямую не коррелирует с тяжестью поражения печени, а лишь выдает факт злоупотребления алкоголем. Именно под действием алкоголя происходит расширение сосудов лица, которое в дальнейшем становится стойким. Однако считается, что крайняя степень розацеа – ринофима все же определенным образом коррелирует с тяжестью поражения печени и может служить ориентировочным симптомом сформировавшегося цирроза, дающим основание для целенаправленного поиска. Такими ориентировочными симптомами являются многие из описанных кожных изменений. Считается, что ринофима представляет собой завершающую инфильтративно-продуктивную стадию развития розацеа. Процесс может локализоваться в области не только носа (ринофима), но и подбородка (гнатифима), на ушах (отофима), веках (блефарофимоз) [15]. Из 4-х видов ринофимы (гландулярная, фиброзная, фиброангиоматозная, актиническая) для цирроза печени в большей степени характерна форма, связанная с инсоляцией, – актиническая. Но могут наблюдаться все перечисленные формы ринофимы.

Крапивница является неспецифическим синдромом и в целом для цирроза не характерна. Но она может



Рис. 6. Симптом «занозы»

быть одним из признаков активного вирусного гепатита. В далеко зашедших случаях цирротического поражения появление крапивницы обусловлено скорее токсическими влияниями [1, 16].

Таким образом, все описанные симптомы цирротического поражения печени можно разделить на 2 группы: безусловные и ориентировочные. К безусловным симптомам следует отнести комплекс «желтуха – кожный зуд – признаки портальной гипертензии». По отдельности ни один из симптомов не является безусловным, но указанный выше комплекс позволяет заподозрить именно цирроз.

Все остальные симптомы следует считать ориентировочными, при наличии которых показано углубленное и целенаправленное исследование печени. Следует также упомянуть о возможности появления 3-й группы симптомов, которые принято обозначать как «паранеопластический дерматоз», при трансформации цирроза в гепатоцеллюлярную карциному.

При первичном появлении желтухи пациенты обычно вначале обращаются к терапевту и инфекционисту, при сильном кожном зуде – к дерматологу, при появлении сосудистых и иных новообразований на коже – к косметологу. И если в первых 2-х случаях путь пациента, как правило, завершается установлением точного диагноза, то у косметолога этот путь зачастую обрывается на этапе удаления косметического эффекта. Таким образом, все специалисты, в т. ч. косметологи, играют важную роль в первичной ориентировочной диагностике заболевания печени.

Литература

1. Циркунов Л.П. Кожные симптомы в диагностике соматогенных заболеваний. М.: Знание-М, 2001. 368 с.
2. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. 10-е изд. СПб.: Гиппократ, 1997. 704 с.
3. Клиническая оценка лабораторных тестов / пер. с англ. / под ред. Н.У. Тица. М.: Медицина, 1986. 480 с.
4. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // РМЖ. 2003. Т. 5. № 2.
5. Тищенко Ф.В. Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / пер. с нем. М.: Мед. лит., 2008. 320 с.
6. Nam Y.H. et al. Liver cirrhosis as a delayed complication of Stevens-Johnson syndrome // Intern Med. 2011. Vol. 50 (16). P. 1761–1763. Epub 2011 Aug 15.
7. Терапия / пер. с англ., перераб. и доп. / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. 1026 с.
8. Pinheiro N.C. et al. Refractory pruritus in primary biliary cirrhosis // BMJ Case Rep. 2013 Nov. 14. 2 013. pii: bcr2013200634. doi: 10.1136/bcr-2013-200634.
9. Липперт Г. Международная система единиц (СИ) в медицине / пер. с нем. М.: Медицина, 1980. 208 с.
10. Silv rio A.O. et al. Are the spider angiomas skin markers of hepatopulmonary syndrome? // Arq Gastroenterol. 2013 Jul-Sep. Vol. 50 (3). P. 175–179. doi: 10.1590/S0004-28032013000200031.
11. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматогенетические синдромы. Справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2000. 699 с.
12. Патология кожи. В 2 т. Т. 1. Общая патология кожи. / В.Г. Акимов, В.И. Альбанова, И.И. Богатырева и др. / под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина. 1993. 336 с.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. / под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. С. 389–464.
14. Справочник терапевта / под ред. Ф.И. Комарова. М.: Медицина. 1979. 656 с.
15. Потехаев Н.Н. Розацеа. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 2000. 144 с.
16. Терапевтический справочник Вашингтонского университета (серия «Зарубежные практические руководства по медицине» № 1) / под ред. М. Вудди, А. Уэлан / пер. с англ. М.: Практика, 1995. 832 с.

План мероприятий по гастроэнтерологии на 2014 г.

- **XX Российская гастроэнтерологическая неделя**
6–8 октября, Российская академия народного хозяйства и госслужбы при Президенте РФ, г. Москва, пр. Вернадского, д. 84. Проезд до ст. метро «Юго-Западная». Тел.: +7 926 213-25-52.
- **Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии»**
23–24 октября, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. Тел.: +7 499 199-97-23.
- **XII краевая конференция гастроэнтерологов, терапевтов, инфекционистов, педиатров, хирургов «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения»**
31 октября, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Актовый зал Ставропольского государственного медицинского университета.
- **Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Нарушение кишечной микрофлоры у больных функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. Нужна ли их коррекция?»**
21 ноября, ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.
- **VI Школа гепатологов ЮФО и СКФО «Вирусные заболевания печени: новое в терапии и диагностике»**
28 ноября, г. Кисловодск, ул. Урицкого, д. 1, санаторий «Долина нарзанов».

www.RMJ.ru

The screenshot displays the homepage of the Russian Medical Journal (RMJ) website. At the top, the URL 'www.RMJ.ru' is prominently featured. Below it, a navigation bar includes links for 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Календарь номеров', and 'Календарь сайта'. A search bar is located on the right side of the page. The main content area is divided into several sections: a left sidebar with a navigation menu, a central article preview for 'Акушерство. Гинекология' (Obstetrics and Gynecology) from issue 23, and a right sidebar with 'Последние темы форума' (Latest forum topics) and 'Новости' (News). A subscription form is also visible in the center. The footer contains contact information, registration details, and a list of other resources.

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

Российские ученые сообщили о создании биоискусственной печени

Ученые Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова впервые в России создали на основе клеточных технологий биоискусственную печень и провели ее успешные доклинические испытания. Об этом сообщил, выступая 3 сентября на проходившем в новосибирском Академгородке I Всероссийском симпозиуме «Новейшие клеточные технологии в медицине», заведующий отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов центра Мурат Шагидулин. Методику разработал коллектив ФНЦ под руководством директора, академика РАН С. Готье.

Биоинженерный орган был выращен на основе бесклеточного матрикса – биокаркаса печени, из которой по специальной технологии удалены все

ткани, а оставлены лишь белковые структуры кровеносных сосудов и других компонентов органа. Матрикс был заселен аутологичными (собственными) культивированными клетками костного мозга и печени. Полученная в результате клеточно-инженерная конструкция (КИК), будучи вживленной в паренхиму печени или брыжейку тонкой кишки, способствует регенерации тканей и полному восстановлению функции поврежденной печени, пояснил Шагидулин.

Доклинические испытания КИК проводились на животной модели острой или хронической печеночной недостаточности. Через 1 год после трансплантации КИК ни одно подопытное животное не умерло, в то время как в контрольной группе смертность составила 50%. При этом

через 1 нед. после пересадки биохимические показатели функции печени у животных пришли в норму.

«При морфологическом исследовании спустя 90 суток после трансплантации КИК в брыжейку тонкой кишки мы обнаружили жизнеспособные гепатоциты (клетки печени) и новые сосуды, которые проросли через матрикс, – началось формирование тканеинженерной конструкции, то есть, по сути, регенерировалась «новая печень», – заключил Шагидулин.

Исследования в области создания таких сложных биоинженерных органов, как печень, почки, легкие и сердце, в последние годы проводятся в ведущих научных лабораториях США и Японии, но дальше стадии изучения на животной модели они пока не продвинулись.

Профилактику рака ацетилсалициловой кислотой признали эффективной и безопасной

Положительный эффект приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве средства профилактики некоторых видов онкологических заболеваний, в особенности ЖКТ, перевешивает потенциальный вред для здоровья, связанный с этим препаратом. К такому выводу пришли специалисты из Queen Mary University of London (QMUL) (Великобритания) по итогам анализа всех опубликованных на сегодняшний день в научной литературе данных, полученных в ходе исследований и клинических испытаний превентивного применения АСК. Результаты изучения этого вопроса опубликованы 5 августа в журнале *Annals of Oncology*.

Наличие у АСК противоопухолевой активности доказано многочисленными публикациями в научных журналах в последние годы. В апреле 2012 г. шотландские ученые открыли механизм противоракового действия АСК, выяснив, что он увеличивает активность АМР-киназы (АМРК) – белка, регули-

рующего метаболизм и рост клетки и контролирующего ее энергетический баланс. Тогда же американские онкологи предложили включить регулярный прием малых доз АСК в рекомендации по профилактике рака. Известно, что с приемом АСК связан повышенный риск кровотечений из ЖКТ, а также образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Анализ, проведенный сотрудниками Центра по профилактике рака QMUL под руководством профессора Джека Кьюзика (Jack Cuzick), показал, что длительное применение АСК очень эффективно в отношении предотвращения развития онкологических заболеваний именно ЖКТ. Так, регулярный прием 75–325 мг препарата в течение 10 лет примерно на 35% снижает вероятность развития рака ободочной и прямой кишки и на 40% – уровень смертности по этой причине. Риск рака пищевода и желудка при этом снижается на 30%, а смертность от этих

видов рака – на 35–50%. Антираковый профилактический эффект АСК при этом проявляется не ранее чем после 3-х лет приема, а наиболее он выражен у людей в возрасте 50–65 лет, ежедневно принимающих препарат в течение 5–10 лет. В целом десятилетний прием АСК связан с 9% снижением числа случаев всех видов рака и сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и 7% – у женщин, а также с 4% снижением уровня смертности от любых причин.

Что касается опасного побочного действия АСК, то, как установили Кьюзик и его коллеги, десятилетний регулярный прием ее малых доз повышает риск возникновения кровотечения из ЖКТ для 60-летних людей на 1,4%, что может быть жизнеугрожающим состоянием для сравнительно небольшой пропорции людей (менее 5%). При этом у лиц до 70 лет вероятность развития такого побочного эффекта очень мала.

Информация взята из открытых источников

ТЕСТЫ

1. Какой симптом или синдром из перечисленных не характерен для цирроза печени?
А) диспепсический;
Б) астено-вегетативный;
В) метеоризм;
Г) портальная гипертензия;
Д) острая боль;
Е) мезенхимально-воспалительный;
Ж) цитолитический;
З) геморрагический.
2. Какой метод позволяет верифицировать диагноз цирроза печени?
А) биохимическое исследование;
Б) УЗИ;
В) биопсия;
Г) сканирование;
Д) компьютерная томография.
3. Какие изменения на сканограмме характерны для цирроза печени?
А) очаговое отсутствие накопления изотопа;
Б) диффузно неравномерное распределение радионуклеида, повышение его накопления в селезенке;
В) диффузно неравномерное распределение изотопа в печени.
4. Какие морфологические изменения характерны для цирроза печени?
А) фиброз, узловая регенерация, перестройка сосудистого русла, воспалительно-инфильтративная реакция;
Б) фиброз, воспалительная инфильтрация;
В) жировая дистрофия;
Г) ни одно из перечисленных.
5. Какой из признаков не отражает портальную гипертензию?
А) асцит;
Б) «голова Медузы»;
В) геморрой;
Г) варикозное расширение вен пищевода;
Д) желтуха;
Е) спленомегалия.
6. Какой признак не связан с гиперспленизмом?
А) панцитопения;
Б) спленомегалия;
В) желтуха.
7. К мелкоузловому циррозу печени обычно приводит:
А) перенесенный вирусный гепатит;
Б) злоупотребление алкоголем;
В) заболевания желчевыводящих путей;
Г) жировой гепатоз;
Д) все вышеперечисленные причины.
8. При общеклиническом физическом исследовании при циррозе печени:
А) печень плотная, край ее заострен;
Б) бугристая, каменистой плотности;
В) уплотнена, край закруглен;
Г) обычной консистенции, увеличена.
9. При мелкоузловом циррозе (в начале декомпенсации) преобладают проявления:
А) портальной гипертензии;
Б) печеночно-клеточной недостаточности;
В) холестаза;
Г) все перечисленное;
Д) ни одно из перечисленного.
10. При каком циррозе в биоптате выявляются тельца Маллори?
А) алкогольном;
Б) инфекционном;
В) билиарном;
Г) при всех видах цирроза;
Д) ни при одном.
11. При крупноузловом циррозе печени на первый план выступают:
А) печеночно-клеточная недостаточность;
Б) портальная гипертензия;
В) холестаз;
Г) все перечисленные синдромы;
Д) ни один из перечисленных синдромов.
12. К крупноузловому циррозу чаще приводит:
А) злоупотребление алкоголем;
Б) вирусный гепатит;
В) дисбаланс питания;
Г) заболевание ЖКТ.
13. Кто обычно болеет первичным билиарным циррозом печени?
А) мужчины;
Б) женщины.
14. Что наиболее характерно для первичного билиарного цирроза печени?
А) желтуха;
Б) кожный зуд;
В) кровоточивость;
Г) боли в пояснице;
Д) все перечисленные симптомы.
15. Асцит при циррозах печени образуется вследствие:
А) вторичного гиперальдостеронизма;
Б) гипоальбуминемии;
В) портальной гипертензии;
Г) всего перечисленного;
Д) ничего из перечисленного.
16. Ближайшей причиной печеночной комы у больного циррозом печени может быть:
А) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
Б) прием тиазидовых диуретиков;
В) длительный прием барбитуратов;
Г) ни одна из перечисленных причин;
Д) все перечисленные причины.
17. При угрозе печеночной комы в диете нужно ограничить:
А) белки;
Б) жиры;
В) углеводы;
Г) жидкость;
Д) минеральные соли.

18. В диагностике цирроза печени решающим биохимическим тестом является:

- А) проба с бромсульфалеином;
- Б) определение уровня билирубина;
- В) определение уровня аминотрансфераз;
- Г) ни один из перечисленных тестов;
- Д) все перечисленные тесты.

19. У женщины со стабильно текущим инфекционным циррозом печени ухудшилось состояние, появились судороги, спутанное сознание, усилилась желтуха. Какое исследование (выберите одно наиболее значимое) может выявить причину ухудшения состояния?

- А) бромсульфалеиновая проба;
- Б) определение уровня γ -глобулинов;
- В) определение антител к печеночной ткани;
- Г) определение уровня железа;
- Д) определение уровня α -фетопротеина;
- Е) определение аммиака в сыворотке;
- Ж) ни одно из исследований.

20. Укажите на осложнение, не характерное для цирроза печени:

- А) кровотечение из варикозно расширенных вен;
- Б) кома;
- В) опухоль печени;
- Г) холецистит;
- Д) все перечисленное.

21. Увеличение содержания в сыворотке крови IgM и появление аутоантител к компонентам митохондрий у больных с желтухой и гепатоспленомегалией чаще свидетельствует о:

- А) портальной гипертензии;
- Б) первичном билиарном циррозе печени;
- В) вирусном генезе заболевания;
- Г) алкогольном генезе заболевания.

Ответы

1 – Д. 2 – В. 3 – Б. 4 – А. 5 – Д. 6 – В. 7 – Б. 8 – А. 9 – А. 10 – А. 11 – А. 12 – Б. 13 – Б. 14 – Б. 15 – Г. 16 – Д. 17 – А. 18 – Г. 19 – Ж. 20 – Г. 21 – Б.

ЗАДАЧИ

Задача № 1

Пациент Н., 39 лет, направлен к гепатологу с целью выяснения причины повышения активности аминотрансфераз. За 3 года до обращения перенес острый гепатит В, выписан с нормальными биохимическими показателями. Алкоголем не злоупотребляет, лекарственные препараты не принимает.

Во время диспансеризации при биохимическом исследовании крови отмечено значительное повышение активности АЛТ (420 ед./л, норма – до 40 ед./л) и АСТ (383 ед./л, норма – до 40 ед./л). При исследовании сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С получена следующая картина: НБsAg(+), НBeAg(-), анти-НBcorJgG(+), анти-НBcorJgM(-), НBVDНК (-), анти-НСV(-), НCVPHK (-).

Дополнительно определены маркеры вируса гепатита D. Выявлены суммарные антитела к HDAg и HDVPHK.

При пункционной биопсии печени выявлен гепатит высокой гистологической активности с тяжелой фиброзом (индекс гистологической активности – 14 баллов, индекс фиброза – 3 балла по системе Knodell).

Задание. Сформулируйте предварительный диагноз.

Задача № 2

Больной Б., 58 лет. Обратился к фельдшеру с жалобами на общую слабость, недомогание, тошноту, чувство тяжести в правом подреберье, метеоризм, кожный зуд, ноющие боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема жирной пищи и физической нагрузки, носовые кровотечения. Из анамнеза выяснилось, что больной много лет употреблял спиртные напитки в большом количестве.

Объективно: температура тела – 36,9°C. Общее состояние – средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки – желтоватого цвета, видны следы расчесов на коже, в правом носовом ходе есть корочки коричневого цвета. Губы яркие, блестящие, язык гладкий, влажный. Ладони гиперемированы. На коже груди есть 2 сосудистые звездочки, на коже живота вокруг пупка – расширенные и извитые подкожные вены.

Отмечаются отсутствие оволосения в подмышечных впадинах, увеличение молочных желез. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Дыхание ослаблено. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС – 92 уд./мин, АД – 140/90 мм рт. ст. Живот увеличен в размерах, при пальпации слабоболлезненный в правом подреберье. Печень на 5 см выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, слабоболлезненная, плотная, поверхность неровная. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 2 см, безболлезненная.

Задание. Сформулируйте предварительный диагноз.

Задача № 3

Больной О., 20 лет. Обратился к фельдшеру с жалобами на сильные боли в животе, возникающие через 3–4 ч после еды, натошак, нередко ночью, боли проходят после приема молока. Отмечаются склонность к запорам, похудение. Аппетит сохранен. Больным считает себя в течение 1 года. Из анамнеза выяснилось, что больной много курит, злоупотребляет алкоголем.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Со стороны легких и сердечно-сосудистой системы патологии нет. Язык обложен бело-желтым налетом. При пальпации живота отмечается резкая болезненность справа от средней линии выше пупка. Печень и селезенка не пальпируются.

Задание. Сформулируйте предварительный диагноз.

Ответы

Задача № 1. Хронический вирусный гепатит В, суперинфекция HDV, активная фаза, индекс гистологической активности – 14 баллов, индекс фиброза – 3 балла по системе Knodell.

Задача № 2. Цирроз печени алкогольной этиологии. Синдром желтухи. Синдром портальной гипертензии. Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Синдром холестаза.

Задача № 3. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.



**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



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





**НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ**

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

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.