



Журнал издается при поддержке

Российской гастроэнтерологической ассоциации,
Российского общества по изучению печени,
Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов



Международная конференция 2014 IASGO

Передовые технологии в гепатопанкреатобилиарной хирургии
трансплантации печени. Восток встречается с Западом

6–8 июня 2014

«Центр Международной Торговли», Россия, Москва

Более **1000** участников. **50** стран мира.
Событие, которое нельзя пропустить!

В программе конференции:

- обсуждение актуальных вопросов лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний печени, поджелудочной железы и желчных протоков;
- освещение наиболее перспективных направлений научно-практического развития в области хирургической гепатологии, панкреатологии, онкологии, онкохирургии и трансплантации печени;
- обучение наиболее эффективным авторским методикам гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени;
- специализированная выставка.

В конференции примут участие более тысячи участников из 50 стран: хирурги, гастроэнтерологи, онкологи, трансплантологи. Это первое в истории России медицинское мероприятие с таким масштабным зарубежным участием, представленным ведущими специалистами из разных стран.

Ждём Вас на конгрессе
Международной ассоциации хирургов,
гастроэнтерологов и онкологов (IASGO)!

По вопросам участия:

Евгения Иванова
+7 (495) 960 21 90
iasgo@ctogroup.ru

Сайт конгресса: www.iasgo-fmbcmoscow2014.com

Организаторы



ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна
ФМБА России



Международная
ассоциация хирургов,
гастроэнтерологов
и онкологов



СТО Конгресс
Конгресс-оператор

Спонсоры



ETHICON
a Johnson & Johnson company

NOVARTIS



Глубокоуважаемые коллеги!



По мере углубления знаний в области физиологии, микробиологии, гнотобиологии и других дисциплин все реальнее становится идея И.И. Мечникова об уникальном значении микробиоты, обитающей в кишечнике человека. Ученый с мировым именем еще в 1907 г. пришел к выводу, что симбионтная микрофлора кишечника в значительной мере определяет духовное и физическое здоровье человека.

Согласно современным представлениям, организм человека представляет собой симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий. Общее число соматических и зародышевых клеток этого «суперорганизма» достигает 1 трлн, а микробных клеток – свыше 100 трлн. Взаимоотношения между хозяином и его микробиотой – главный фактор, влияющий на рост, развитие и здоровье человека. Эти взаимоотношения определяются координированной работой генов *Homo sapiens*, триллионов симбиотических микроорганизмов и факторами внешней среды (питание, социально-психические стрессы и т. д.). Нарушения этой координированной работы приводят к изменениям физиологических функций и метаболических реакций, а затем к развитию болезней (аллергии, ожирения, артериальной гипертензии, артритов, болезни Альцгеймера и многих других). Поэтому внимание многих исследователей приковано к раскрытию функций микробиоты человека. В настоящее время уже хорошо известна способность симбионтной микрофлоры кишечника предупреждать колонизацию кишечника патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Эта защитная функция обеспечивается формированием биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных микробов; конкуренцией за рецепторы и пищевые субстраты и др.

В статьях, опубликованных в настоящем выпуске журнала, раскрывается роль микрофлоры в симбионтном пищеварении. Известно, что гидролитические ферменты микроорганизмов способны расщеплять клетчатку, белки, жиры, крахмал, деконъюгировать желчные кислоты. Микрофлора способна синтезировать витамины группы В, аминокислоты, холестерин и другие вещества. Продукты метаболизма микробов, в особенности короткоцепочечные жирные кислоты, служат источником энергии эпителиоцитов, участвуют в регуляции их пролиферации и дифференциации и, следовательно, способствуют оптимальному всасыванию нутриентов, ионов и стимулируют моторику кишечника.

Нарушения симбионтного пищеварения приводят к серьезным нарушениям пищеварительной и абсорбционной функции кишечника.

С учетом этого разрабатываются методы лечения с целью улучшения функции пищеварения. Они направлены на устранение избыточного бактериального обсеменения кишечника условно-патогенной микрофлорой, восстановление нормальной микробной флоры кишечника и нарушенной моторики кишечника, стимулирование реактивности. Об этом и многом другом читайте в данном выпуске РМЖ.

Д.м.н., профессор А.И. Парфенов

Содержание:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Вступительное слово А.И. Парфенов	1081	Диарея в терапевтической практике М.А. Осадчук, А.А. Урюпин, М.М. Осадчук, В.О. Бурдина	1112
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя (реферат) Вступительное слово Е.И. Вовк	1120
Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений С.С. Вялов	1083		
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА		СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ	
Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере А.И. Парфенов, В.В. Чернин, В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко	1088	Эзофагоспазм: нужна ли психодиагностика? Л.Д. Фирсова, И.М. Пичугина	1130
АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА		Диабетический гастропарез В.М. Махов, Г.А. Мельниченко, И.Ю. Буденная, В.Т. Володина, И.В. Глинкина, А.В. Зиллов	1133
Синдром избыточного бактериального роста в детском возрасте А.А. Нижевич, В.Г. Алянгин, Е.М. Астрелина, Е.Г. Королева, Г.Б. Ханнанова, Р.Н. Акбашев, Г.М. Якупова	1094	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Новости. События. Комментарии	1097	Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у больного общей вариабельной гипогаммаглобулинемией А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, Н.В. Орлова, С.Г. Хомерики, П.Л. Щербаков, Е.А. Сабельникова, О.В. Ахмадулина, Н.А. Фадеева	1138
Функциональная диспепсия – подход к терапии, основанной на этиологии и патогенезе В.М. Махов, С.С. Кашеварова, Т.В. Володина, А.С. Панферов	1098	Интересные факты	1140
Безопасность длительного использования селективных МЗ-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, Н.Н. Щербина, О.И. Ефимов	1103	Клинические тесты и задачи	1141
Значение альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Д.С. Бордин, С.В. Колбасников, А.Г. Кононова	1108	План мероприятий по гастроэнтерологии на 2014 г.	1144



Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений

К.м.н. С.С. Вялов

Европейский медицинский центр, Москва

Отраслевыми стандартами Минздрава дисбактериоз кишечника определен как клиничко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника, наличием патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. Этим приказом Минздрава данному состоянию присвоен шифр в МКБ-10 – R19.8. Выраженные изменения качественного и количественного соотношения микроорганизмов приводят к подавлению нормальной микрофлоры ЖКТ и размножению патогенной и условно-патогенной. Как следствие развиваются метаболические и иммунологические нарушения с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [1–3].

В зарубежной литературе при определении понятия «дисбактериоз кишечника» используется термин «bacterial overgrowth syndrome» – синдром избыточного бактериального роста или «Bakterielle Fehlbesiedlung des Dunndarm» – неправильная бактериальная колонизация кишечника.

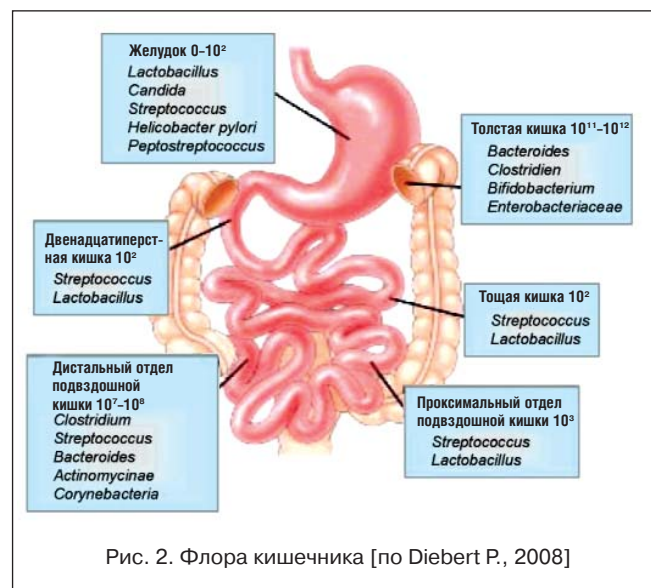
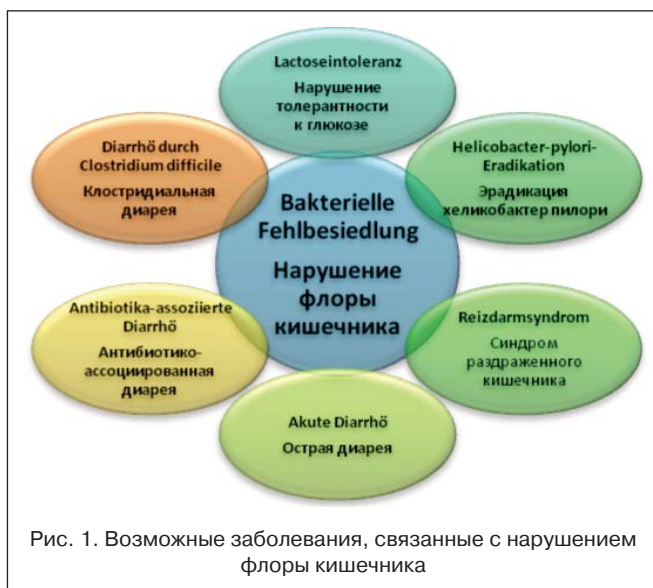
Бактериальные нарушения в кишечнике часто возникают при проведении антибактериальной терапии, кишечных токсикоинфекциях, в послеоперационном периоде, при воспалительных процессах в кишечнике, алиментарных нарушениях, а также несоблюдении правил личной гигиены, при длительном воздействии хронического стресса, иммунодефицитных состояниях, у детей при нарушении колонизации кишечника, у женщин при прогрессировании дисбактериоза влагалища. Дисбактериоз часто сам выступает в качестве началь-

го этапа формирования многих заболеваний или усугубляет течение основного патологического процесса. В последние годы особое внимание уделяется связи микрофлоры кишечника и иммунной системы организма (рис. 1) [1, 2].

Микрофлора тонкого кишечника представлена организмами – около 10^{13} и на порядок превышает число клеток в организме человека. Известно, что из примерно 4000 известных прокариотических микроорганизмов 400–500 живут в ЖКТ. У здоровых взрослых из-за кислой среды желудка и верхних отделов тонкого кишечника устанавливается низкая степень колонизации ($0-10^3$ на 1 г содержимого кишечника), достигающая в толстом кишечнике $10^{11}-10^{12}$ организмов на 1 г стула (рис. 2) [2, 3].

Микрофлора кишечника человека состоит преимущественно из бактерий родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* и *Bacillus* и небольшого количества грибов, главным образом дрожжевых, таких как *Candida albicans*. До момента рождения ребенка кишечник стерилен, колонизация ЖКТ начинается после рождения. Впоследствии флора кишечника состоит только из небольшого количества видов микроорганизмов, образующих в первые годы жизни стабильную разнообразную популяцию [3, 5].

Поэтапное формирование пула кишечной флоры, в особенности ее взаимодействие, является весьма значимым для физиологии кишечника и построения нормальной иммунной функции, и в определенной мере

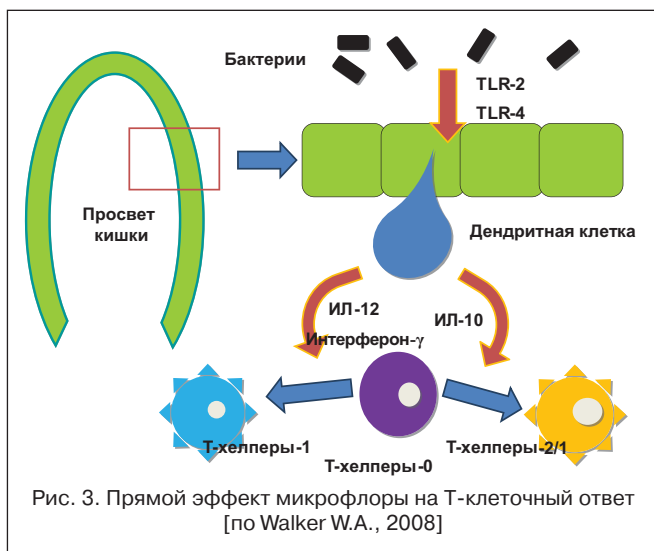


защищает от патологических реакций иммунной системы, таких как аллергия или воспаление, или аутоиммунное заболевание в поздние годы жизни. У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, существует несколько иная и затянутая бактериальная колонизация кишечника (достоверно вплоть до 1 года жизни), таким образом, они имеют повышенный риск желудочно-кишечного воспаления или развития аллергической симптоматики в последующей жизни [9–11].

Между ассоциированной с кишечником лимфатической тканью и микрофлорой кишечника существует множество взаимодействий. Через открытие Toll-like-рецепторов (TLR) эукариотических эпителиальных, эндотелиальных и лимфатических клеток осуществляется молекулярная и клеточная коммуникация. Первый лиганд для TLR-4 – это липополисахариды грамотрицательных бактерий. Эти рецепторы связываются с липополисахаридами, и после каскада сигналов осуществляется активация ядерного фактора транскрипции NF- κ B, который затем реализует как транскрипцию воспалительных цитокинов (например, интерлейкин (ИЛ) -8 и ИЛ-6), так и инициацию базиса для острых воспалительных реакций с инвазивным патогеном. Дендритные клетки могут проникать через собственную мембрану кишечника, тонкие соединения эпителиальных клеток в просвет кишки и взаимодействовать с TLR-2 и TLR-4 на поверхности антигенов флоры слизистой (рис. 3) [4–6].

Кроме этого, бактерии микрофлоры могут в определенной мере и, возможно, под контролем лимфоидной ткани кишечника преодолевать барьер слизистой и даже достигать лимфоидных органов слизистого слоя, таких как пейеровы бляшки, где они вступают во взаимодействие с антиген-представляющими клетками. Здесь они активируют наивные плазматические клетки к дифференцировке в IgA-продуцирующие плазматические клетки [4, 6, 7].

Бактерии микрофлоры кишечника могут напрямую влиять и на иммунные реакции. Например, определенные штаммы лактобактерий тормозят синтез IgE и этим вызывают аллергические реакции, кроме того, лакто-



бифидобактерии стимулируют секрецию противовоспалительного IgA в кишечнике (рис. 4) [10].

Развитие микрофлоры кишечника у детей имеет определенное значение в становлении атопического или аутоиммунного воспаления [8, 9, 11]. Это подтверждает ряд исследований, которые доказывают, что у детей, склонных к аллергии, есть различия в микрофлоре кишечника по сравнению с детьми, не имеющими аллергии, даже до появления аллергических симптомов. На эти процессы влияет и кормление грудью – за счет увеличения числа бифидобактерий. Тем не менее склонные к аллергии матери, имеющие штаммы *Bifidobacterium adolescentis*, чаще способствуют aberrantному развитию микрофлоры ребенка, чем здоровые матери. Длительное грудное вскармливание у здоровых матерей может увеличивать частоту атопического воспаления по сравнению с предрасположенными к аллергии матерями [9, 11].

Этому способствуют нарушение барьерной функции кожи и слизистой кишечника и, как следствие, большая передача антигенов, так что нарушенный иммунный ответ и высвобождение провоспалительных цитокинов с последующим увеличением проницаемости приводят к формированию порочного круга (рис. 5).

На сегодняшний день существует множество препаратов, действие которых нацелено на изменение бактериальной среды кишечника. Среди всего многообразия препаратов можно выделить несколько групп, имеющих принципиально различное действие. К первой, самой известной и давно существующей группе, относятся антибактериальные препараты. Их действие нацелено либо на селективное уничтожение патогенной микрофлоры



ры (к данной группе препаратов относятся бактериофаги и ряд антибиотиков узкого спектра действия), либо на неселективное уничтожение микрофлоры кишечника вообще. К последней группе относятся антибиотики широкого спектра действия, однако применение этих препаратов требует обязательного прикрытия.

В противоположность препаратам, уничтожающим микрофлору кишечника, другая группа препаратов нацелена на ее восстановление различными способами. В эту группу входят пребиотики, пробиотики и синбиотики [1–3].

Пробиотические препараты содержат штаммы бактерий, являющихся компонентами нормальной микрофлоры кишечника. Пребиотические препараты содержат компоненты, способствующие росту собственных бактерий в кишечнике. К синбиотикам относятся препараты, сочетающие в себе живые микроорганизмы и пребиотики. Отношение к данной группе препаратов является неоднозначным в связи со сложным составом и не всегда предсказуемым действием на микрофлору [3, 10, 13, 18].

Отдельно от указанных препаратов находится группа энтеросорбентов, которые используются для удаления из просвета кишечника условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов. В качестве энтеросорбентов в основном используются пористые углеродные адсорбенты, в частности активированные угли разного происхождения. В то же время существует большой класс природных полимеров на основе лигнина, хитина, целлюлозы, глины, имеющих высокие адсорбционные и каталитические свойства (рис. 6).

Природные пробиотики не представляется возможным получать в чистом виде из-за агрессивного влияния кислой среды желудка, разрушающей микроорганизмы. В связи с этим доставка бактерий в кишечник осуществляется в кислотоустойчивой кишечнорастворимой капсуле. Добавление пробиотических компонентов к микрофлоре кишечника положительно влияет на большинство патологических процессов в кишечнике.

Метаанализ Кокрановского центра [12, 14, 15] показывает значительное улучшение атопической экземы у детей, принимающих пробиотики, однако исследования были достаточно разнородны и не всегда обнаруживают



одинаковый эффект. В отношении других аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, прием пробиотиков не показал терапевтического или профилактического эффекта [13, 16].

Следует обратить внимание на то, что применение данной группы препаратов не всегда сопровождается положительными эффектами. В первую очередь данная особенность связана с происхождением бактерий, входящих в состав пробиотических препаратов. Это культивированные в искусственной среде штаммы лакто- и бифидобактерий. Часто их применение сопровождается возникновением неспецифических реакций, подобных аллергическим, или отмечается полная неэффективность лечения за счет ошибочного распознавания данных бактерий организмом как чужеродных, уничтожения их иммунной системой непосредственно в кишечнике с последующим выведением их из организма. Применение пробиотиков у лиц, имеющих склонность к аллергизации, может приводить к усилению подобных реакций [19, 20].

Не следует забывать о том, что в возникновении и развитии заболеваний кишечника большую роль играют заболевания верхних отделов ЖКТ, такие как гастриты, дуодениты, панкреатиты и заболевания желчевыводящих путей. При этом в кишечнике создается агрессивная среда для бактерий, составляющих основу микрофлоры кишечника, что приводит к снижению их количества или гибели. При этом введение нового дополнительного количества пробиотических микроорганизмов не способствует улучшению состояния. Количество вве-

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с избыточным бактериальным ростом

Тонкокишечные нарушения
1. Анатомические нарушения
Дивертикулы тонкого кишечника
Послеоперационные слепые петли кишки (анастомозы «конец в конец»)
Стриктуры (болезнь Крона, лучевая болезнь, послеоперационные)
2. Нарушения моторики тонкого кишечника
Сахарный диабет
Склеродермия
Идиопатическая кишечная псевдообструкция
Радиационный энтерит
Болезнь Крона
Нарушения коммуникации между проксимальными и дистальными отделами ЖКТ
Гастроколоно- или еюноколонофистулы
Резекция илеоцекальной заслонки
Ассоциированные с многофакторными причинами
Гипохлоргидрия вследствие атрофического гастрита или приема лекарств
Иммунодефицитные состояния (вследствие нарушения всасывания, общий переменный иммунодефицит, СПИД)
Хронический панкреатит
Цирроз
Алкоголизм
Терминальные стадии почечной недостаточности
Пожилой возраст
Тотальное парентеральное питание детей

денных микроорганизмов за счет нарушения среды кишечника также уменьшается, что не всегда позволяет добиться определенного эффекта (табл. 1) [21].

Представляется целесообразным использование пребиотических препаратов для получения лучшего терапевтического эффекта. Препараты данной группы содержат компоненты, улучшающие среду в кишечнике и способствующие росту собственной микрофлоры. Однако препараты данной группы имеют различный состав, от чего зависят их свойства [1–3, 18].

Хорошо известными препаратами этой группы являются препараты, представляющие собой концентрат продуктов метаболизма и активные метаболиты бактерий *Bacillus subtilis*. Они представляют собой пребиотический компонент, способствующий восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающий физиологические способности слизистой оболочки кишечника, не содержащий в себе живых или ослабленных бактерий [1, 22].

Гидролизат соевой муки является идеальным питательным субстратом для сахаролитических бактерий в толстом кишечнике. Конкуренция между бактериями за питательные вещества приводит к угнетению преимущественно протеолитической флоры, продуцирующей токсины, часто являющейся патогенной. Гидролиз соевой муки в толстом кишечнике вызывает уменьшение концентрации жирных кислот, снижается рН содержимого кишки, повышается осмотическое давление в просвете, активизируется перистальтика. Дальнейшее его расщепление приводит к образованию веществ, являющихся питательным субстратом для бифидобактерий и лактобактерий, способствует увеличению их количества [1, 21, 22].

Заслуживают отдельного внимания комбинированные препараты, показанные для лечения дисбиотических нарушений, содержащие одновременно 2 компонента – метаболиты *Bacillus subtilis* и цеолиты. Подобное сочетание пребиотика и энтеросорбента хорошо зарекомендовало себя при лечении заболеваний кишечника, сопровождающихся нарушением микрофлоры и образованием токсинов различного происхождения. Использование цеолитов в качестве носителя пребиотического вещества позволяет осуществлять адресную доставку препаратов в определенные отделы кишечника.

Цеолиты являются природными энтеросорбентами, которые не всасываются в кишечнике. Они способны связывать и прочно удерживать различные токсины эндогенного и экзогенного происхождения. Сорбционные свойства цеолитов проявляются преимущественно к низкомолекулярным соединениям, в т. ч. газообразным продуктам обмена микрофлоры кишечника, таким как метан, аммиак, сероводород и др. Цеолиты не вступают во взаимодействие с высокомолекулярными соединениями, витаминами, аминокислотами, белками. В ряде исследований отмечены ионообменные свойства данного вида сорбентов. За счет указанных свойств применение цеолитов в комплексной терапии способствует нормализации перистальтики кишечника и снижению газообразования в кишечнике. Это дает основания использовать цеолиты не только в комплексной терапии

различного рода бактериальных нарушений в кишечнике, но и в лечении синдрома раздраженного кишечника, функциональных расстройств ЖКТ, метеоризма [3, 22].

Исследование влияния изменений микрофлоры кишечника на течение кожных заболеваний аллергической этиологии, проведенное на 40 пациентах молодого возраста с atopическим дерматитом, показало следующие результаты. Нарушение колониальной резистентности кишечника, приводящее к повышенной эндотоксинемии, аллергизации, нарушению гомеостаза, может отразиться на состоянии кожи и течении atopического дерматита. Микрофлора кишечника принимает участие в формировании иммунобиологической реактивности организма. Нарушение нормоценоза способствует хронизации патологических процессов (в частности, atopического дерматита). Включение комбинированных препаратов – пребиотиков с энтеросорбентом в комплекс терапии больных atopическим дерматитом приводит к более быстрому и выраженному регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений, нормализации функции биотопы кишечника, что в конечном итоге способствует значительному улучшению качества жизни больных [23].

Изучение взаимосвязи микрофлоры кожи и микрофлоры кишечника у 46 больных с atopическим дерматитом показывает взаимосвязь между коррекцией бактериальной среды в кишечнике с помощью комбинированной терапии пребиотиком с энтеросорбентом и нормализацией состава бактерий на коже, уменьшение обсемененности патогенной и условно-патогенной флорой, а также регресс проявлений atopического дерматита [24].

По результатам одного из исследований, проведенного с участием 25 больных с atopическим дерматитом, установлено, что использование комбинированных препаратов пребиотика с энтеросорбентом позволяет в 1,5 раза быстрее снизить индекс SCORAD у пациентов. Применение комбинированной терапии сокращает сроки купирования симптомов atopического дерматита (зуд, сухость кожи, гиперемия) с 15–20 до 7–10 дней [25].

Другое исследование, проведенное с участием пациентов с atopическим дерматитом (79 детей), продемонстрировало положительную динамику индекса SCORAD. Так, в группе пациентов, принимавших комплекс пребиотика с энтеросорбентом, на 21-й день наблюдения значение индекса составило 9,1 балла, а в группе контроля, принимавшей стандартную терапию, – 21,6 балла. У пациентов, получавших комбинированную терапию пребиотиком с энтеросорбентом, была положительная динамика изменений макро- и микроэлементного состава, определяемого в волосах [26].

Интересные данные представляют наблюдения 11 больных аллергическим дерматитом и 5 – диффузным нейродермитом. Все пациенты имели выраженные симптомы интоксикации и сильный зуд. Включение в комплексную терапию комбинированного препарата, содержащего энтеросорбент и пребиотик, позволило уменьшить выраженность симптомов, что обусловлено воздействием на патогенетические звенья данных заболеваний, а именно сорбционным действием сорбента

на энтеротоксины и нормализацией состояния микрофлоры кишечника [27].

Для профилактики инфекций верхних дыхательных путей, ЖКТ имеет большое значение наличие секреторных IgA в слизистой оболочке. Прием смешанных пребиотических препаратов не менее 3-х мес. в течение 2-х последовательных сезонов зима/весна сокращает длительность случаев простудных заболеваний на 2 дня, а также число тяжелых простудных заболеваний. Это сопровождается значительным усилением цитотоксического, клеточного Т-супрессорного и Т-хелперного ответа [6, 7, 14].

Заключение

Результаты исследований показали высокую значимость микрофлоры кишечника в формировании иммунного ответа, что особенно важно в детском возрасте, а также при наличии сопутствующей патологии. Микрофлора кишечника участвует в противомикробной защите организма и стимулирует местный секреторный иммунитет. При нарушениях микрофлоры напряженность иммунитета снижается, что в дальнейшем приводит к прогрессированию патологии и/или активизации хронической инфекции.

Большое значение в данной ситуации приобретают пребиотики. Они нормализуют состояние и баланс микрофлоры кишечника, восстанавливают напряженность иммунитета и нормализуют иммунный ответ. Так, спо-

собность пребиотиков модулировать иммунный ответ может широко использоваться в клинике, например, при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях.

При включении в комплексную терапию аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний пребиотиков отмечаются ранняя положительная динамика клинических показателей, сокращение продолжительности лечения и положительное влияние на иммунную функцию. Представляется целесообразным комбинирование пребиотиков со стандартной терапией при лечении, в особенности у детей.

Использование энтеросорбентов в комплексной терапии заболеваний кишечника и других органов, сопровождающихся образованием токсинов и патогенных метаболитов (например, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, дивертикулярная болезнь кишечника, печеночная энцефалопатия, атопический дерматит), позволяет улучшить клиническую картину и сократить сроки лечения заболеваний.

Сочетание цеолитов в качестве сорбента и метаболитов *Bacillus subtilis* в качестве пребиотика в комбинированных препаратах по данным ряда исследований показывает высокую эффективность в лечении заболеваний кишечника, связанных с нарушением микрофлоры кишечника и необходимостью выведения из организма патогенных веществ различной природы.

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

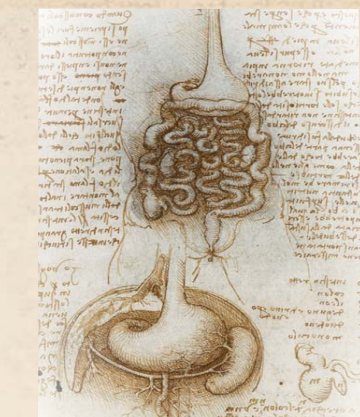
Научное общество гастроэнтерологов России, Центральный федеральный округ
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»
ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" Управления делами Президента РФ

XXIII Научно-практическая конференция

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии с позиций доказательной медицины

9 сентября 2014

Здание Правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат 36/9



Научный руководитель — О.Н. Минушкин, профессор, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный специалист по гастроэнтерологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Приглашаются гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики, специалисты УЗИ и лучевой диагностики, физиотерапевты
Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ
По окончании конференции выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online** режиме на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru.
Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день конференции

Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере

Профессор А.И. Парфенов¹, В.В. Чернин²,
профессор В.М. Бондаренко³, профессор О.В. Рыбальченко⁴

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ»

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

³ ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

В 1958 г. А.М. Уголев сделал эпохальное научное открытие. Он обнаружил неизвестное ранее явление – увеличение скорости гидролиза олигомеров до более мелких фрагментов, пригодных к всасыванию, ферментами, располагающимися на внешней стороне апикальной мембраны энтероцитов. Пристеночное пищеварение, названное позднее автором мембранным, принципиально отличается от полостного расщепления полимеров строго направленным, или векторным, характером расположения последовательности активных центров энзимов или ферментов – оно сопряжено с транспортными системами мембраны, обеспечивающими всасывание. Трехэтапная последовательная триада: полостное пищеварение (ПП) – мембранное пищеварение (МП) – всасывание является основой современной теории пищеварения, сформулированной академиком А.М. Уголевым в трудах, удостоенных премий им. И.П. Павлова (1963), им. И.М. Сеченова (1968), медали Гиппократа и золотой медали М.В. Ломоносова (1990).

Процесс гидролиза (переваривания) пищевых веществ до составляющих их мономеров происходит за счет ПП, внутриклеточного и МП. Транспортные системы, предназначенные для обеспечения всасывания, расположены на той же клеточной поверхности, что и пищеварительные ферменты, благодаря чему ассимиляция пищи осуществляется максимально эффективно. В дальнейшем А.М. Уголевым и его учениками было показано, что скоростные характеристики полостного гидролиза, мембранного гидролиза и всасывания расщепляемых нутриентов находятся в одной полосе значений. Таким образом появился термин «пищеварительно-транспортный конвейер».

А.М. Уголев в созданной им новой парадигме питания значительное место в обеспечении нормальной трофики организма отводил физиологическим функциям микрофлоры. Он сформировал представление об эндозоологии как об эволюционно закрепленной форме существования большинства многоклеточных организмов. Для А.М. Уголева не вызывал сомнения тот факт, что присутствие чрезвычайно сложной экосистемы, приспособленной для жизни в организме хозяина, оказывает существенное воздействие на его здоровье. Од-

ним из доказательств являлись первые попытки применения бактерий, находящихся в симбионтной связи с человеком, для профилактики и лечения болезней человека. Симбионтная микрофлора (СМ) в процессе эволюции приобрела в кишечнике оптимальные условия для существования с необходимым набором питательных веществ. А человек обеспечил себя дополнительным (микробным) типом пищеварения, дающим возможность использовать продукты метаболизма микробов для своего жизнеобеспечения и защиты от патогенной микрофлоры.

В свете новейших данных, полученных с помощью молекулярно-генетических методов, установлено, что организм человека служит средой обитания более чем 5000 известных видов бактериальной микрофлоры, и лишь около 100 из них относятся к патогенным [1]. Количество кишечной микрофлоры составляет приблизительно 10^{14} КОЕ с биомассой свыше 2,5 кг [2, 3]. Качественный и количественный состав микробиоты стабилен, но зависит от локализации. Он колеблется от 10^{11} КОЕ в слепой и восходящей ободочной кишке до 10^7 – 10^8 в дистальном отделе подвздошной кишки и до 10^2 – 10^3 в проксимальном отделе подвздошной и тощей кишки. Бактериальное симбионтное сообщество представлено в значительной мере анаэробами, их на несколько порядков больше, чем аэробов. До 60–90% микробиоты представлено бифидобактериями, бактероидами, эубактериями, фузобактериями и лактобациллами [3]. СМ располагается в просвете кишечника, на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов и в примембранном слое слизи. Если растянуть внутреннюю поверхность кишечника взрослого человека до эпителиоцита, то площадь этой поверхности достигнет 300–400 м² [4]. Вся эта огромная поверхность заселена не менее впечатляющим количеством микроорганизмов – их число на порядок превышает число клеток, из которых состоит человек. Большая часть СМ прикреплена к эпителию с помощью адгезивных связей. Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника наряду с пищеварительно-транспортной функцией обеспечивает герметичную защиту внутренней среды организма человека от внешней (просвет кишки). Этот

барьер обеспечивается структурными, энзимными и химическими средствами защиты [5]. Нарушения кишечного барьера – реальная угроза развития сепсиса и хронизации воспалительного процесса [6].

Апикальная мембрана представляет собой пористую поверхность, образованную микроворсинками, гликокаликсом и покрывающим их слоем слизи, а также межклеточными соединениями. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что СМ укрепляет трофику эпителиоцитов и барьерную функцию слизистой оболочки кишечника [7]. У стерильных мышей наблюдается дистрофия эпителиоцитов и других слоев слизистой оболочки кишечника [8].

Анализ литературы и собственные исследования позволили нам сформулировать положение, согласно которому СМ, населяющая ЖКТ, осуществляет еще один этап пищеварения – **симбионтное пищеварение** (СП) [9].

В зависимости от среды обитания СМ может быть разделена на просветную и мукозную (пристеночную). Просветная микрофлора обитает и функционирует в полостной среде пищеварительного тракта, а мукозная адгезируется на поверхности надэпителиального слоя слизи, образуя биопленку. Бактериальная биопленка – сложное структурное образование, в которой изолированно функционирует мукозная СМ, обеспечивающая пристеночное СП.

Просветная микрофлора обеспечивает полостное СП, которое, как и собственное, зависит от функциональных отделов пищеварительного тракта, а также характера биотопа. В связи с этим при изучении этого типа пищеварения следует выделять такие отделы пищеварительного тракта, как ротовая полость, пищевод, желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная, толстая кишки.

Так, ротовая полость здоровых людей обильно заселена микроорганизмами с преобладанием просветной микрофлоры над мукозной. В пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов вследствие бактерицидных свойств секретов этих отделов уменьшается с преобладанием мукозной микрофлоры, защищенной от их воздействия биопленкой. В тощей и подвздошной кишке, где активно протекает и завершается собственное пищеварение (по сравнению с предыдущими отделами пищеварительного тракта), численность микроорганизмов отчетливо возрастает с существенным преобладанием мукозной микрофлоры. В толстой кишке, где практически отсутствует собственное пищеварение, выявляется наибольшее количество микроорганизмов без преобладания просветной или мукозной микрофлоры.

Микробиота пищеварительного тракта участвует в переваривании всех групп углеводов, белков и липидов, гидролизе холестерина, деконъюгации желчных кислот, трансформации билирубина, синтезе и всасывании витаминов и аминокислот, продукции уреазы и гидролизе мочевины, регуляции водно-солевого баланса, образовании короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), аминов, гормонов и других биологически активных веществ,

пополняющих организм необходимыми энергетически и пластическими веществами. СП у человека протекает параллельно с собственным, совершенствует и существенно расширяет пищеварительные процессы путем увеличения потоков поступающих в организм нутриентов. Это нутриенты собственного пищеварения, модифицированные микрофлорой нутриенты, модифицированные микрофлорой балластные вещества, продукты жизнедеятельности бактерий и сами бактерии как источник пищевых ингредиентов. Полученные данные о характере и процессах СП дают нам основание дополнить теорию А.М. Уголева об этапах пищеварения в тонкой кишке человека.

Учитывая, что собственное пищеварение и СП – единый, взаимосвязанный и взаимопротекающий процесс, можно считать, что усвоение пищи организмом человека осуществляется в 4 этапа: ПП – пристеночное СП – МП – всасывание. Полостное тонкокишечное пищеварение происходит под действием панкреатических ферментов, желчи и ферментов просветной микрофлоры, пристеночное СП – преимущественно под влиянием ферментов мукозной микрофлоры биопленок, а МП – с участием кишечных ферментов.

Если сопоставить полученные нами данные о процессах СП с механизмами собственного пищеварения, то пищеварительный конвейер человека можно представить в виде схемы на рисунке 1.



Из изложенного становится понятным, какие существенные изменения в организме человека могут возникнуть при нарушении СП.

Нарушения СП

Нарушения СП связаны с дисбактериозом различных отделов пищеварительного тракта, возникающим вследствие его воспалительно-эрозивно-язвенных поражений, патологии панкреатобилиарной системы, длительного лечения антибактериальными препаратами, иммунодефицита.

Расстройства ферментации углеводов, белков и жиров дисбиотической микрофлорой, приводящие к усилению процессов брожения и гниения в различных отделах пищеварительного тракта, способствуют увеличению образования токсических веществ и ухудшению основных положительных функций нормофлоры, появлению эндотоксина грамотрицательных бактерий, нарастанию численности условно-патогенных микроорганизмов, усиливающих морфофункциональные изменения в органах пищеварения, связанные с фоновой патологией и дисбактериозом.

Факторами, предрасполагающими к расстройству СП, служат нарушения моторики кишечника, избыточное поступление микрофлоры в тонкую кишку, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, воспалительные заболевания кишечника и патология иммунной системы.

Нарушение моторики тонкой кишки вызывают:

- а) сужения кишки вследствие воспалительных процессов, опухолей и спаек;
- б) нарушения пропульсивной функции, возникающие при склеродермии и псевдообструкции;
- в) стазы в кишечных петлях после оперативных вмешательств с наложением межкишечных анастомозов (синдром слепой петли).

Избыточному поступлению условно-патогенной микрофлоры в тонкую кишку способствуют:

- а) желудочная ахилия или длительный прием омепразола;
- б) резекция или недостаточность илеоцекального клапана.

Нарушения кишечного пищеварения и всасывания развиваются при:

- а) заболеваниях тонкой и толстой кишок;
- б) пострезекционном синдроме короткой тонкой кишки;
- в) заболеваниях поджелудочной железы и печени, сопровождающихся недостаточностью панкреатических ферментов и желчи.

Причинами иммунодефицита могут быть:

- а) врожденная гипогаммаглобулинемия;
- б) вторичная иммунная недостаточность (СПИД, лимфома западного типа, болезнь тяжелых α-цепей и др.).

Все перечисленные причины вызывают избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и дисбиоз толстой кишки. В просвете кишечника происходят пролиферация условно-патогенных микроорганизмов и подавление симбионтной флоры. В результате физиологическая система ассимиляции пищевых веществ в тонкой кишке нарушается вследствие конкурентного метаболизма химуса микробиотой. В просвете кишечника начинают преобладать гнилостные и бродильные процессы.

Клинические симптомы нарушения СП в кишечнике

Вследствие преждевременной деконъюгации первичных желчных кислот и образования вторичных желчных кислот, вызывающих гиперсекрецию воды и электролитов в просвет кишечника, появляется диарея. В

Таблица 1. Клиническая характеристика нарушений ПП, МП, СП и всасывания в кишечнике

Симптомы	Нарушение			
	ПП	МП	СП	всасывания
Диарея	+/-	++	++	+++
Полифекалия (>300 г/сут)	+++	+/-	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+	+++
Непереносимость дисахаридов	-	+++	-	-
Нарушение трофики (снижение веса тела, гиповитаминозы и др.)	+/-	+/-	-	+++
Остеопороз	-	-	-	+++
Снижение уровня железа в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение содержания витамина В ₁₂ в сыворотке крови	-	-	+	++
Снижение уровня холестерина в сыворотке крови	-	-	+	+++
Тест с d-ксилозой	Норма	Норма	Норма	Снижено всасывание d-ксилозы
Тест с лактозой	Норма	Гиполактазия	Норма	Норма
Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки	Норма	Могут быть признаки атрофии	Могут быть признаки атрофии	Признаки атрофии
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке	+/-	+	+++	++

Условные обозначения: +++ – симптом является характерным; ++ – симптом встречается часто; + – симптом наблюдается редко; +/- – симптом не является характерным; - – симптом не встречается

результате избыточной потери желчных кислот с калом возможно развитие желчнокаменной болезни. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин В₁₂, что ведет к анемии. Избыточная микробная флора может приводить к повреждению эпителия тонкой кишки, т. к. метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим свойством. Наблюдаются уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, а при электронной микроскопии можно видеть дегенерацию микроворсинок, митохондрий и эндоплазматической сети. Дефицит желчных кислот способствует появлению стеатореи. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D и К.

В таблице 1 приведены основные особенности клинических проявлений нарушений ПП, МП, СП и всасывания. Видно, что для нарушения СП особенно характерен избыточный рост бактериальной флоры в тонкой кишке, с которым связаны диарея и другие клинические симптомы, свойственные недостаточной ассимиляции пищевых веществ в кишечнике.

Лечение

Лечение нарушений СП должно осуществляться с учетом особенностей основного заболевания. Принципы терапии показаны на рисунке 2.

Антибиотики. Применение антибиотиков — основных виновников подавления симбионтной микробиоты должно быть ограничено абсолютными и относительными показаниями. Абсолютными показаниями к назначению антибиотиков служат бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса, причина которых — нарушение барьерной функции кишечника. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы.

Относительные показания к применению антибиотиков могут появиться при избыточном бактериальном

росте патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки (пострезекционный синдром короткой тонкой кишки, спаечная болезнь, общая вариабельная гипогаммаглобулинемия, целиакия, не отвечающая на строгое следование аглутеновой диете и др.). Однако лечение следует начинать с применения кишечных антисептиков, которые оказывают менее губительное влияние на симбионтную микробную флору, чем антибиотики. К ним относятся нифуроксазид, нитроксалин, фуразолидон и др. Антибактериальные препараты назначают в течение 10–14 дней. Применение антибиотика оправданно в качестве резервного средства.

Бактериальные препараты. Препараты, в состав которых входят живые микроорганизмы, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина путем оптимизации его микробиологического статуса, именуются **пробиотиками**. Концептуальная основа терапии пробиотиками хорошо обоснованна [10]. Терапия бактериями может повысить эффективность полезных функций нормальной микрофлоры. Этого можно достигнуть путем использования питательных сред, полезных для симбионтов. Последние в свою очередь могут подавлять или стимулировать врожденную иммунную систему, в частности защитные Т-клеточные ответы, а также способны конкурентно подавлять химическую сигнализацию патогенных микробов.

Пробиотические препараты не могут полностью соответствовать разнообразию человеческой микрофлоры и продуктов питания. Тем не менее они обладают неопределимыми преимуществами перед традиционными фармакологическими средствами, применяемыми в лечении воспалительных заболеваний кишечника, системных аутоиммунных, аллергических и метаболических нарушений (отсутствие системных побочных эффектов и др.).

В основном применяются хорошо изученные и полезные для организма представители симбионтной кишечной микрофлоры — бифидобактерии и лактобациллы. Не умаляя значения указанных микроорганизмов, мы склонны считать, что перспективы создания новых видов пробиотиков будут также связаны с бактероидами, эубактериями и фузобактериями. Учитывая физиолого-биохимическую активность указанных бактерий, можно ожидать не меньшего, чем от регуляции численности бифидобактерий и лактобацилл, влияния на их численность. Поэтому представляется перспективной разработка пробиотиков и пребиотиков на основе этой группы бактерий.

В кишечнике человека выживает 1–10% вводимых клеток интродуцентов нормальной микрофлоры, которые способны хотя бы временно поддерживать ее физиологическую функцию. Наиболее часто используется пробиотик бифидобактерии бифидум. Курс лечения должен длиться 1–2 мес.

Пребиотики, синбиотики и постбиотики. Другой метод терапии заключается в обеспечении организма человека и в частности эпителиальных клеток кишечника продуктами метаболизма нормальных микроорга-



низмов и субстратами, способствующими поддержанию жизнедеятельности полезных микробов, т. е. пребиотиками. К ним относят различные фруктоолигосахариды, инулин, лактулозу и др. Дополнение пищевого рациона пребиотиками увеличивает концентрацию КЖК в кишечнике и тем самым улучшает его анатомическую структуру и моторно-эвакуаторную функцию. Пребиотики можно доставлять в организм в составе синбиотиков, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста.

Наконец, можно применять пробиотики-дериваты (постбиотики) – селективные компоненты метаболизма бактерий – КЖК, а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточной стенки и ДНК. В этих случаях можно избегать риска сепсиса и других потенциальных осложнений, связанных с лечением пробиотиками. Особенно это касается больных с нарушенной барьерной функцией кишечника. Многолетние результаты изучения нормальной микрофлоры кишечника свидетельствуют о том, что при нарушении функционирования симбиотической системы «человек – микробиота» в восстановлении функций нуждаются обе подсистемы. Решающее значение при целенаправленной терапии могут иметь как те или иные пробиотические препараты, так и низкомолекулярные микробные сигнальные экзометаболиты, регулирующие межмикробные и молекулярно-клеточные взаимоотношения по принципу «чувства кворума» (quorum sensing) и cross talking. Из пребиотиков наиболее известна лактулоза.

Регуляторы кишечного пищеварения и моторики. Улучшению СП способствуют правильно подобранная диета и применение ферментных препаратов. При заболеваниях кишечника, сопровождающихся диареей, диетическое питание должно восстанавливать нарушенную перистальтику, уменьшать секрецию воды и электролитов в просвет кишки. Набор продуктов должен соответствовать по составу и количеству пищевых веществ ферментативным возможностям патологически измененной тонкой кишки. Диета должна быть механически и химически щадящей, содержать повышенное количество белка, из нее исключаются тугоплавкие жиры и продукты, к которым снижена толерантность. Этим требованиям практически полностью отвечает диета № 4б.

Хорошим терапевтическим эффектом обладают ферменты поджелудочной железы. Для уменьшения метеоризма, как правило, наблюдающегося при нарушении СП, дополнительно назначают симетикон. Восстановлению нарушенной пропульсивной функции кишечника способствуют лоперамид и тримебутин.

Энтеросорбенты. Эта группа препаратов не угнетает нормальную микрофлору кишечника, адсорбирует внутрипросветную условно-патогенную микрофлору и ее токсины. Препараты назначаются короткими курсами – от 5 до 10 дней. Энтеросорбенты применяются только в виде монотерапии, т. к. они могут инактивировать действие других препаратов. К ним относятся: смектит диоктаэдрический, лигнин гидролизный, лактофилтрум, метилкремниевой кислоты гидрогель, кремния диоксид коллоидный.

Стимуляторы реактивности организма. Для повышения реактивности организма ослабленным больным целесообразно применять глутамил-триптофан, сок травы эхинацеи пурпурной и другие иммуностимулирующие средства. Курс лечения должен продолжаться в среднем 4 нед. Одновременно назначают витаминные.

Профилактика

Первичная и вторичная профилактика нарушений СП представляет собой одну из важных задач здравоохранения, направленных на оздоровление населения. Ее решение связано с улучшением экологии, питания, рациональным применением антибактериальных и других препаратов, вызывающих дисбактериоз. Принципиально иное решение проблемы борьбы с дисбактериозом, направленное на профилактику многих болезней и увеличение продолжительности жизни населения, т. е. претворение в жизнь идей И.И. Мечникова, связано с применением в составе пищевого рациона полезной микрофлоры и олигосахаридов, необходимых для ее роста.

Заключение

По мере расширения наших представлений о кишечной микробиоте и СП становятся все более очевидными 3 направления реализации этих знаний. Во-первых, необходимо оберегать собственную микробиоту от вредных факторов внешней среды. Во-вторых, следует продолжать изучать качественные и количественные характеристики микробиоты, используемой для создания лекарственных препаратов и продуктов функционального питания, добиваясь их соответствия реальным потребностям организма. В-третьих, необходимо создавать новые пробиотики и другие формы биопрепаратов, ориентируясь на разнообразные виды симбиотной кишечной микрофлоры.

Литература

1. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 811–818.
2. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science*. 2006. Vol. 312. P. 1355–1359.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 306 с.
4. Madara J.L., Nash S., Moore R. et al. Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease // *Monogr Pathol*. 1990. Vol. 31. P. 306–324.
5. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М. Энзиматический барьер тонкой кишки // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1992. № 78 (8). С. 1–20.
6. Бондаренко В.М., Рыбиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // *Журн. микробиол.* 2010. № 1. С. 92–100.
7. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 580–591.
8. Pull S.L., Doherty J.M., Mills J.C. et al. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102. P. 99–104.
9. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В., Червинец В.М. Симбиотное пищеварение человека. Тверь: Триада, 2013. 232 с.
10. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры // *Тер. арх.* 2012. № 83 (2). С. 5–10.



165
лет

со дня рождения

В.П. Образцова

- **22–23 мая , Калининград**
XV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.kaliningrad.rnmot.ru
- **29–30 мая , Саранск**
XVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk.rnmot.ru
- **12–13 июня , Махачкала**
I Съезд терапевтов Республики Дагестан
XVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.dagestan.rnmot.ru
- **11–12 сентября, Ставрополь**
II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol.rnmot.ru
- **18–19 сентября, Новосибирск**
IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru
- **2–3 октября, Екатеринбург**
II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- **12–14 ноября, Москва**
IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

Подробности на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

Синдром избыточного бактериального роста в детском возрасте

А.А. Нижевич¹, В.Г. Алянгин^{1,2}, Е.М. Астрелина³, Е.Г. Королева⁴,
Г.Б. Ханнанова⁵, Р.Н. Акбашев², Г.М. Якупова^{1,6}

¹ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

² Медицинский центр «Медилайн», Уфа

³ Медицинский центр «Здоровое поколение», Уфа

⁴ Городская детская поликлиника № 4, Уфа

⁵ Медицинский центр «Центр аллергологии и педиатрии», Уфа

⁶ ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся аномально высоким ростом бактериальных популяций в содержимом подвздошной кишки [1]. Число КОЕ, как правило, превышает 10^5 на 1 мл еюнального содержимого и представлено в основном так называемыми бактериями колонического типа (грамотрицательные анаэробы и энтерококки) [2]. В детском возрасте СИБР проявляется в виде симптомокомплекса, сочетающего хроническую диарею, потерю веса, стеаторею, зачастую в сочетании с абдоминальной болью, вздутием, мальабсорбцией пищевых микро- и макро-нутриентов [3]. Этиологических факторов, способствующих развитию СИБР в детском возрасте, достаточно много: медикаментозная гипохлоргидрия, синдром раздраженного кишечника, муковисцидоз, разнообразные нарушения моторики тонкой кишки (включая псевдообструкцию и спаечную болезнь брюшины), тотальное парентеральное питание, синдром короткой кишки [2–5]. В основе патогенеза СИБР лежит транслокация большого числа грамотрицательных анаэробных, реже – аэробных бактерий из полости толстой кишки в просвет тонкого кишечника, что приводит к нарушению процессов тонкокишечного пищеварения и абсорбции нутриентов [2, 3]. Число методов диагностики СИБР, предлагаемых в широкой клинической практике, весьма велико: бактериологический анализ содержимого двенадцатиперстной кишки, определение величины деконъюгированных желчных кислот в дуоденальном аспирате, определение присутствия бактериальных азотистых метаболитов (индикан) в моче, диагностика с помощью ^{14}C -изотопов ксилитозы или желчных кислот и др. [6]. Однако наиболее широко для диагностики СИБР в детском возрасте применяется водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой [2, 3, 7].

Методы лечения СИБР в детском возрасте окончательно не разработаны и предполагают интенсивную антибактериальную терапию, включающую гентамицин, амоксициллин+клавулановую кислоту, метронидазол, норфлоксацин, рифаксимин [2, 4]. Эффективность представленных режимов терапии в детском возрасте до сих пор не валидирована [2], тем более что антибио-

тикотерапия сопровождается большим числом побочных эффектов и сама по себе может спровоцировать бактериальный дисбаланс в тонком кишечнике [4, 8], что крайне критично для пациентов детского возраста.

К сожалению, роль современных нитрофурановых препаратов, не вызывающих бактериального имбаланса и при этом являющихся высокоэффективными санитизирующими средствами в отношении грамотрицательных бактерий колонического типа [8, 9], до сих пор не изучена. Эти препараты эффективно корректируют бактериальный дисбаланс в кишечнике даже в условиях медикаментозной гипохлоргидрии [10].

Целью нашей работы было изучение эффективности терапии СИБР в детском возрасте с использованием современного нитрофуранового препарата нифурател.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 143 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет (из них девочек – 81, мальчиков – 62), пришедших на амбулаторный прием с жалобами на вздутие живота, жидкий пенистый стул, «бурление» в животе, тошноту, раннее насыщение, боли в области пупка, раз-

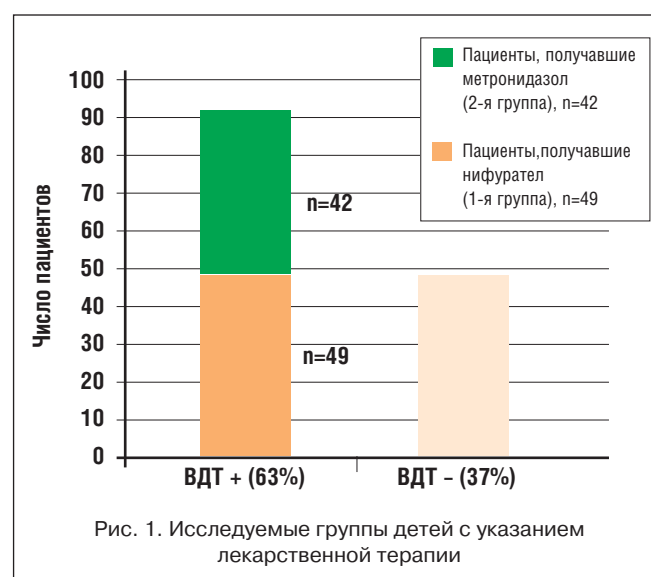


Рис. 1. Исследуемые группы детей с указанием лекарственной терапии

вивающиеся после приема пищи в течение 3–6 мес. Наличие кишечной инфекции было исключено с помощью 3-кратного бактериологического анализа фекалий. Пациенты с лихорадкой не включались в исследование. У всех детей был исключен лямблиоз путем 3-кратного обследования по методу Т.И. Авдюхиной. Синдром первичной мальабсорбции углеводов был исключен с помощью стандартного ТСХ-теста* и в части случаев – с помощью ВДТ с использованием профильного субстрата. Муковисцидоз исключался при помощи потового теста и теста на фекальную эластазу-1. В исследование не включались пациенты, получавшие антибиотики в течение предшествующего исследованию месяца, а также пациенты, страдающие сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Во всех случаях на проведение исследования было получено информированное родительское согласие. Исследование включало в себя 3-кратный копрологический анализ и проведение лактулозного ВДТ-теста с использованием анализатора Лактофан2 (ОАО «АМА», Санкт-Петербург). В исследуемую группу не включались пациенты, получавшие витамины и слабительные препараты. Детям запрещался прием пищи в течение 12 ч до исследования с целью минимизировать базальную экскрецию водорода. Также были запрещены физические нагрузки за 30 мин до и в течение всего периода исследования.

Тесты начинали с измерения базального уровня водорода. Затем пациенты выпивали тестовый раствор лактулозы. Подъем уровня по сравнению с исходным на 10 в течение 30–60 мин расценивался как свидетельство наличия у больного СИБР в тонком кишечнике. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом СИБР назначался нифурател (**Макмирор**, Doppel Farmaceutici, S.R.L., Италия) в разовой дозировке 15 мг/кг 2 р./сут в течение 10 дней или метронидазол в дозировке 40 мг/кг в 2 приема в сутки в течение 10 дней. Побочные эффекты лечения фиксировались после завершения курса лечения. Контрольный ВДТ-тест проводился через 1 мес. после завершения лечения. Статистическое исследование было проведено с помощью точного теста Фишера. Значение p менее 0,05 рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

При проведении тестирования СИБР был выявлен у 91 ребенка (63,6%) (рис. 1).

* – ТСХ – тонкослойная хроматография углеводов крови и мочи

Пациенты, получавшие нифурател, образовали 1-ю группу (n=49), получавшие лечение метронидазолом – 2-ю группу (n=42). Рандомизация проводилась с использованием метода случайных чисел. Пациенты с негативным результатом ВДТ-теста (n=42) получали симптоматическое лечение (в рамках рекомендаций

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*
- *Microsporum* spp.
- *Trichophyton* spp.



1. Кочемкина С.Ю. и др. Эффективность и переносимость применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006, т.4, №5.
 2. Зарвакина Т.Л., 2002. ИБ кишечника. Педиатрия. РФ.
 3. Горюха А.В. и др. Макмирор в лечении острых кишечных инфекций у детей. Информационная бюллетень. 2006, т.4, №2.
 4. Кочемкина С.Ю. и др. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006, т.1, №4.



Rome-3, предусмотренных для неспецифического функционального кишечного расстройства).

Симптомы СИБР были полностью купированы в течение 10 дней у 46 пациентов в 1-й группе (93,8%) и у 27 – во 2-й группе (64,2%) ($p < 0,0004$). Контрольный ВДТ-тест, проведенный 1 мес. спустя после завершения лечения, выявил СИБР у 5 пациентов (10,2%) в 1-й группе, в т. ч. у 3 пациентов, у которых не была отмечена полная редукция симптомов после лечения нифурателом. В то же время во 2-й группе контрольный ВДТ-тест верифицировал СИБР у 23 детей (54,8%), у 15 из них не было отмечено значительного симптоматического улучшения после терапии метронидазолом. Полученные результаты наглядно демонстрируют достоверное статистическое различие ($p < 0,000004$). Побочные явления в виде головной боли, тошноты, слабости, металлического вкуса во рту были отмечены у 13 детей 2-й группы (30,9%). 4 детей (9,5%) из данной группы не смогли продемонстрировать приверженности лечению и прекратили его досрочно. В 1-й группе побочные явления зарегистрированы лишь у 2 детей (4,08%). У одного пациента (2,04%) была отмечена горечь во рту, у другого – умеренная головная боль и слабость, не помешавшие завершить лечение. Таким образом, возникновение побочных явлений при проведении лечения существенно чаще отмечалось среди детей 2-й группы, получавших терапию метронидазолом (13 (30,9%), против 2 (4,08%), $p < 0,00059$).

Обсуждение

Частота развития СИБР у детей в разных странах мира колеблется от 2,1 до 37,5% [11]. Среди коренных жителей Австралии в возрасте до 5 лет он отмечен у 27% детей [12]. Согласно полученным данным, СИБР отмечен нами у 63% детей с жалобами диспепсического характера после исключения целого ряда таких заболеваний органической природы, как паразитарные инвазии, муковисцидоз, синдром первичной мальабсорбции углеводов и т. д. Таким образом, дети с выраженным диспепсическим синдромом, особенно в сочетании с диареей, по видимому, должны подвергаться скринингу на наличие СИБР. Дифференциальная диагностика синдрома первичной мальабсорбции с СИБР крайне затруднительна, т. к. в ряде случаев СИБР может непосредственно индуцировать мальдигестию вплоть до мальабсорбции [2, 13, 14]. «Золотым стандартом» диагностики СИБР считается микробиологическое исследование интестинального аспирата, однако данный тест инвазивен, трудновыполним (особенно у детей грудного возраста) и дорог [14]. В связи с этим наибольшей популярностью в педиатрии пользуется ВДТ с лактулозой [2, 3, 14, 15], демонстрирующий чувствительность 86% и специфичность 91% в сравнении с «золотым стандартом» [14].

В РФ наибольшую популярность среди педиатров снискал анализатор Лактофан2 (ОАО «АМА», Санкт-Петербург). Данный комплекс компактен, прост и недорог в эксплуатации и хорошо адаптирован к применению у детей младшего возраста [16], что убедительно подтвердило наше исследование.

Серьезной проблемой является терапевтическая коррекция СИБР в детском возрасте. Как указывалось выше, стандарты медикаментозного лечения СИБР у детей клинически не валидированы, и рекомендации основываются преимущественно на личной точке зрения того или иного эксперта [2]. Традиционно для лечения СИБР у детей предлагаются антибиотики широкого спектра действия (амоксциллин+клавулановая кислота, метронидазол, гентамицин, фторхинолоны (последние в РФ в педиатрической практике не используются)) [2, 4]. Применение антибиотиков широкого спектра для лечения СИБР в педиатрической практике многими авторами рассматривается скептически в связи с большим числом побочных эффектов [4]. Попытки обосновать применение пробиотиков в лечении СИБР у детей [3] сталкиваются с отсутствием адекватной доказательной базы данных об эффективности и безопасности данного вида лечения, способного в отдельных случаях привести к катетер-ассоциированному сепсису [2]. Кроме того, было показано, что у детей с СИБР и здоровых детей отсутствуют различия в количестве лакто- и бифидофлоры в кишечнике [11].

В связи со всем вышеуказанным при лечении СИБР у детей в центре внимания оказался вопрос поиска медикаментов, обладающих хорошим профилем безопасности и способных при высокой терапевтической эффективности обеспечить хорошую комплаентность. Наибольшее внимание специалистов стала привлекать группа препаратов нитрофуранового ряда (в частности, фуразолидон) [17, 18]. В педиатрической практике в последние годы хорошо зарекомендовал себя нитрофурановый препарат **нифурател (Макмирор, Италия)**, с успехом применявшийся для коррекции дисбиотических сдвигов в колонической микробиоте у детей [8]. Этот препарат традиционно демонстрировал хорошую переносимость и значительно меньшее (даже в сравнении с другими нитрофурановыми препаратами) число побочных реакций, что позволяло достигать высокой приверженности лечению у пациентов детского возраста [19]. Согласно полученным нами в ходе вышеупомянутого исследования данным, нифурател по эффективности значительно превосходит метронидазол ($p < 0,000004$), традиционно применяемый у детей с СИБР [2]. При сравнении терапии метронидазолом с терапией нифурателом были продемонстрированы значительные преимущества последнего в отношении побочных эффектов и комплаентности. Нифурател значительно лучше переносится пациентами ($p < 0,00059$) и обеспечивает высокую комплаентность. Это позволяет обосновать дальнейшее изучение данного вопроса в рамках мультицентровой работы и в случае положительного результата рекомендовать его для широкого внедрения в педиатрическую практику.

Авторы искренне благодарят профессора, д.м.н. Е.А. Корниенко (г. Санкт-Петербург) за дружескую помощь и ценные советы.

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

Лекарство от стресса и не только

Стресс. Это слово прочно вошло в обиход практически каждого жителя Земли. Причиной стресса могут стать проблемы на работе, пробки, резкая смена климата, семейные неурядицы. Все это может держать организм в постоянном напряжении. Впервые термин «стресс» употребил канадский эндокринолог Ганс Селье в 1960 г. Так он назвал неспецифическую универсальную (общую) реакцию организма на сильные внешние воздействия. Суть этой реакции часто описывают фразой «сражайся или беги»: в кровь выделяются гормоны надпочечников, мобилизуются нервная, мышечная и иммунная системы, т. е. организм как бы подготавливает себя к возможной опасности, готовится выживать. Но он не может долгое время работать на «повышенных оборотах», и если устранить стрессовый фактор не удается, силы организма истощаются. Постепенно нарушается работа нервной и сердечно-сосудистой систем, ослабевает иммунитет. Естественно, сердечно-сосудистые заболевания, болезни нервной системы и частые простуды не заставляют себя ждать.

В 1970-х гг. ученые начали искать способы борьбы со стрессом. Основным направлением поисков стала разработка адаптогенов – препаратов, позволяющих организму справляться со стрессом. Вещества с адаптогенными свойствами обнаруживали в растениях (женьшень, аралия, имбирь), продуктах жизнедеятельности насекомых (мед, прополис), минеральных веществах. Кроме того, выяснилось, что многие адаптогены обладают еще и иммуномодулирующими свойствами. Со временем эти препараты заняли свое место в фармакологии, и сейчас они успешно применяются в профилактических целях и в период восстановления после инфекционных заболеваний.

Но свойств натуральных адаптогенов оказалось недостаточно, и ученые решили искусственно синтезировать вещество с вышеперечисленными свойствами. Успешной оказалась попытка специалистов из Иркутского института органической химии, которым удалось синтезировать оригинальное вещество с ярко выраженными адаптогенными и иммуномодулирующими свойствами. Впоследствии на основе этого вещества был создан препарат Трекрезан.

Трекрезан изучали в ведущих научных центрах страны: ВМА им. С.М. Кирова, Первом ММИ имени И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ), НИИ экспериментальной медицины РАН, НИИ наркологии, Институте медико-биологических проблем, НИИ им. В.П. Сербского, Институте цитологии и генетики и других крупных учреждениях.

Главное отличие Трекрезана от многих других препаратов – сочетание выраженных адаптогенных и иммуномодулирующих свойств. Этот эффект обусловлен природой вещества: препарат работает как сигнальная молекула и воздействует на фундаментальные механизмы адаптации и иммуностимуляции – выработку антиоксидантов, стабилизацию мембран клеток, активацию клеток иммунной системы.

Кроме того, Трекрезан обладает уникальной способностью активировать синтез белков. Для иммуномодулятора это свойство является ключевым, ведь именно от белков (иммуноглобулинов, интерферонов, системы комплемента) зависит эффективность иммунной системы. В частности, Трекрезан увеличивает выработку интерферонов в 7–8 раз, что позволяет эффективно бороться с ОРВИ и гриппом. Последнее особенно актуально в связи с огромной распространен-

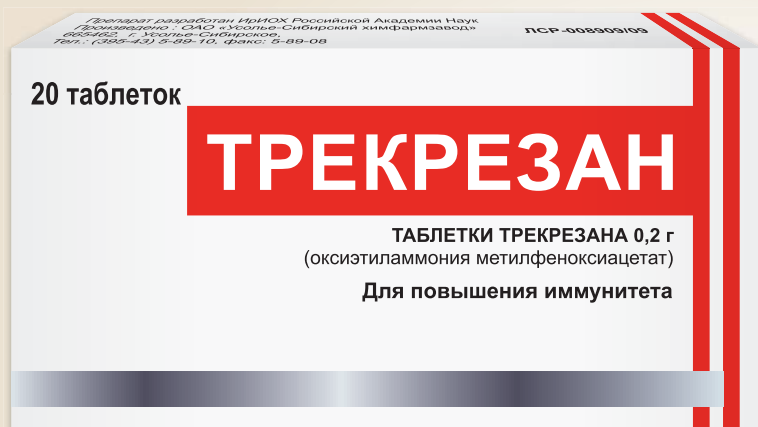
ностью простудных заболеваний. По неофициальным данным, на долю простуды приходится до 50% всех обращений к врачам (около 41 млн обращений).

В клинических исследованиях Трекрезан отлично зарекомендовал себя в качестве компонента комплексной терапии. Например, исследование, проведенное в ВМА им. С.М. Кирова, показало, что Трекрезан позволяет успешно адаптироваться к перемене климата. У пациентов НИИ им. В.П. Сербского отмечались уменьшение утомляемости и сонливости, повышение работоспособности. В МГМУ имени И.М. Сеченова было зарегистрировано улучшение состояния у 100% пациентов с астенией и нейроциркуляторной дистонией.

Как упоминалось выше, грипп и простуда нередко возникают в результате чрезмерных нагрузок и стрессовых реакций: резкая перемена климата (дальние поездки), физическое и эмоциональное перенапряжение, астения, нейроциркуляторная дистония. Таким образом, Трекрезан может успешно применяться при следующих состояниях:

- **ОРВИ и грипп.** Трекрезан стимулирует общий и периферический иммунитет, активирует клетки иммунной системы (нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры), повышает выработку интерлейкинов и интерферонов (α – в 8 раз, γ – в 7 раз).
- **Частые деловые и туристические поездки.** Трекрезан повышает устойчивость организма к переменам климата, укрепляет иммунитет.
- **Перенапряжение и усталость с ослаблением иммунитета.** Трекрезан повышает работоспособность, помогает бороться с усталостью, активирует иммунитет, оказывает общеукрепляющее действие.

АДАПТОГЕННЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР



Лечение и профилактика гриппа и ОРЗ

Повышение умственной и физической работоспособности

Коррекция иммунодефицита на фоне антибиотикотерапии

Повышение сопротивляемости организма

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Функциональная диспепсия – подход к терапии, основанной на этиологии и патогенезе

Профессор **В.М. Махов**, к.м.н. **С.С. Кашеварова**,
к.б.н. **Т.В. Володина**, к.м.н. **А.С. Панферов**

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

Функциональная диспепсия (ФД) – это симптомокомплекс, включающий боль, жжение и/или чувство раннего насыщения, тяжести и переполнения в эпигастральной области. При этом, несмотря на тщательное обследование, не удается выявить у больного какое-либо органическое заболевание, способное объяснить эти проявления [1].

С 1988 г. в Риме (Италия) международная группа по изучению функциональных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) занималась разработкой диагностических критериев для функциональной гастроэнтерологической патологии. В Римских критериях I (1988), II (1999) и III (2006) последовательно пересматривались и уточнялись понятие ФД и включаемые в нее симптомы [2].

В 2006 г. международные эксперты в ходе Римского III консенсуса предложили новые диагностические категории ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), т. е. диспептические симптомы, вызываемые приемом пищи, и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). При ЭБС ведущим симптомом является боль или жжение в эпигастрии, для ППДС характерны беспокоящее чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, и быстрая насыщаемость (сытость), в связи с чем невозможно съесть обычное количество пищи до конца. Тошнота и вздутие в эпигастральной области в настоящее время исключены из числа симптомов ФД.

По данным разных авторов, диспепсические симптомы испытывают около 20–45% населения Европы и Америки, при этом, как показали исследования, в 33–40% случаев обнаруживаются заболевания, объясняющие органическую природу, а в 60–67% – устанавливается диагноз ФД [3]. Распространенность ФД в России, по данным О.В. Решетникова и С.А. Куриловича, оказалась сходна с таковой в США и Норвегии – 20–28% [4]. По результатам популяционного исследования, проведенного в г. Новосибирске (Россия), оказалось, что диспепсию испытывают 55,4% женщин и 65,2% мужчин, часто жалуются на диспепсию 36,2% женщин и 18,3% мужчин. Эти данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности проблемы необследованной диспепсии в нашей стране [4].

Следует отметить, что в большинстве случаев в эпидемиологические исследования включались лица с изжогой, которая является специфичной для гастроэзо-

фагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и была исключена из определения ФД. Многие эпидемиологические исследования использовали термин «дискомфорт в эпигастрии», который впоследствии был признан некорректным.

По данным систематического обзора, проведенного Н.В. El-Serag и N.J. Tally в 2004 г., распространенность неисследованной диспепсии варьирует от 10 до 40%, если включать в это понятие жжение за грудиной и регургитацию. Когда определение диспепсии ограничивается только симптомами в эпигастральной области, распространенность ее снижается до 5–12% [5]. По данным других исследователей, распространенность ФД варьирует от 15 до 20% [6].

В критерии ФД входит временной параметр – пациент отмечает жалобы в течение последних 3 мес., при этом первые жалобы появились не менее 6 мес. назад.

В круг обязательно исключаемых при ФД заболеваний входят язвенная болезнь (ЯБ), опухоли желудка, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, которые возникают при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – НПВП-гастропатии. Наибольшую сложность представляет отношение «ФД – хронический гастрит» (ХГ). ХГ довольно часто является самым ошибочным диагнозом. Для его подтверждения требуется морфологическая верификация изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) с 5 гастробиопсиями, что практически не проводится. ФД может быть ассоциирована с ХГ (протекать одновременно), а может наблюдаться и без воспалительных и других структурных изменений СОЖ.

Постановка диагноза «ФД» предполагает, что основным является нарушение моторики желудка, важным является тот факт, что клинические симптомы ФД не зависят от морфологического статуса СОЖ.

Российская медицинская общественность предпочитает использовать диагноз «ХГ», не готовы к диагнозу «ФД» и пациенты. ФД не относится к разряду тяжелых заболеваний, но это хроническое рецидивирующее состояние, значительно влияющее на психическое и социальное благополучие и в конечном итоге ухудшающее качество жизни больных [7].

Велика экономическая составляющая терапии ФД. Отмечено, что пациенты с ФД тратят на диагностику и лечение на 5138 долларов больше, чем пациенты без ФД [8].

Рассматривают различные возможные варианты нарушения моторики желудка, приводящие к симптомам ФД. Исследования с применением баростата, скинтиграфии, ультрасонографии, компьютерной томографии свидетельствуют о наличии нарушенной аккомодации более чем у 40% пациентов с ФД [9]. Обнаружена связь нарушенной желудочной аккомодации с симптомами раннего насыщения.

3 широкомасштабных исследования, проведенных в Европе, продемонстрировали, что пациенты с замедленной эвакуацией твердой пищи с большей вероятностью будут испытывать переполнение в эпигастриальной области после еды, тошноту и рвоту [10–12], хотя в 2-х других больших мультицентровых исследованиях в США такая зависимость не обнаружена [13, 14].

В проведенном в Китае исследовании в дополнение к этим данным была установлена достоверная связь между замедленной эвакуацией жидкостей из желудка и гиперчувствительностью к его растяжению [15]. В исследовании, проведенном в Италии с использованием ультразвуковых методов, было подтверждено наличие замедленной эвакуации у больных с ФД, но не обнаружено корреляции с симптоматикой [16]. Сообщается о наличии взаимосвязи между замедленной эвакуацией из желудка и постпрандиальным переполнением как причине основного симптома [17].

Данные ультрасонографии верхних отделов ЖКТ свидетельствуют о наличии антральной гипомоторики у больных с ФД [18].

В литературе отмечается значение негативного воздействия психологических факторов, главным образом тревожности, на аккомодационный рефлекс [19]. Несмотря на значительное количество данных, свидетельствующих о связи нарушенной аккомодации с клиническими проявлениями ФД, ее роль и причины возникновения до сих пор остаются предметом дискуссии.

Существует весомое мнение, что висцеральная гиперчувствительность является одним из основных патофизиологических механизмов ФД [20]. Так, было четко установлено, что пациенты с ФД имеют повышенную чувствительность к изобарическому растяжению желудка.

Выявлено, что у 2/3 пациентов с ФД имеются отклонения в регуляции миоэлектрической активности желудка, измеренной посредством кожной электрогастрографии: тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция [21]. Но следует отметить, что похожие нарушения выявлялись и у здоровых лиц. Достоверной связи между аритмиями желудка и симптомами ФД установить не удалось.

Продemonстрировано, что дуоденальная инфузия соляной кислоты вызывает тошноту у некоторых пациентов с ФД (в отличие от здоровых лиц), что предполагает у них дуоденальную гиперчувствительность к HCl [22]. Обсуждается возможность повышения кислотообразующей функции при ФД, но установлено, что различия в уровне секреции соляной кислоты у больных ФД и здоровых людей отсутствуют. K.J. Lee et al. [23] выявили, что дуоденальное закисление у здоровых волонтеров усиливает механочувствительность проксимального отдела желудка, стимулирует релаксацию этого отде-

ла и препятствует его аккомодации в ответ на поступление пищи.

Активно изучалась возможная роль *H. pylori* при ФД. Основной вывод: достоверных различий в распространенности и тяжести диспепсических симптомов, уровне желудочной эвакуации, релаксации желудка в ответ на поступление пищи и степени чувствительности к растяжению желудка между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными пациентами с ФД обнаружено не было [24]. Имеются данные о наличии связи между инфекцией *H. pylori* и жжением или болью в эпигастриальной области, замедленной эвакуацией из желудка или сниженной аккомодацией. Однако в более поздних и широкомасштабных исследованиях не удалось установить такую зависимость [25].

В последние несколько лет активно проводятся популяционные исследования, изучающие роль генетических факторов в формировании ФД, т. к. имеются данные о более высоком риске развития ФД у родственников первой степени родства, чем у супругов [26].

Обсуждается возможное значение полиморфизма гена GNB3 и других, в т. ч. полиморфизм (C825T) гена β 3-субъединицы G-протеина и ФД. Результаты метаанализа 8 исследований продемонстрировали отсутствие ассоциации CC генотипа с ФД (OR 1,19, 95% CI 0,84–1,67) [27].

Показана связь возникновения симптомов ФД и острого гастроэнтерита, вызванного сальмонеллезом, лямблиозом [28]. В ряде работ указывалось, что по сравнению с пациентами с идиопатической ФД у пациентов с предположительно постинфекционной ФД более часто отмечались чувство раннего насыщения, потеря массы тела, тошнота и рвота, имелась значительно более высокая распространенность сниженной аккомодации проксимального отдела желудка за счет дисфункции на уровне нейронов [29].

Метаанализ 9 исследований (5755 пациентов) продемонстрировал повышенный риск развития ФД после перенесенного инфекционного гастроэнтерита (OR 2,18, 95% CI 1,70–2,81). При этом риск развития диспепсии снижается со временем, а также при документально подтвержденной инфекции [30].

ФД нередко связывают с характером и нарушением режима питания. Сообщается о плохой переносимости жирной пищи, молочных продуктов, кофе.

Результаты многочисленных исследований достоверно свидетельствуют о высокой частоте и значительном полиморфизме психических расстройств у больных с ФД. Психопатологические проявления включают в себя тревожные, депрессивные, ипохондрические, истеро-невротические расстройства [31–33]. Для больных с ФД характерны психологический дистресс, озабоченность своим здоровьем, четкая связь диспептических жалоб с психосоциальными факторами, расстройства адаптации.

Помимо жалоб, обусловленных ФД, пациентов беспокоят симптомы других заболеваний органов пищеварения, возможно, сосуществующих с ФД. Выделяют «**синдром функционального перекреста**», т. е. соналичие, например ФД и синдром раздраженного кишечника

ника, ФД и дискинезия желчевыводящих путей [34]. Выявление ГЭРБ также не исключает ФД. Часто пациенты излагают жалобы, обусловленные не гастроэнтерологической патологией.

Важнейшими задачами являются исключение органической причины диспепсии, своевременное выявление и интерпретация «симптомов тревоги». Недостаточная изученность, гипотетичность вопросов этиологии и патогенеза ФД – причины активного обсуждения подходов к лечению.

Анализ клинических проявлений ФД демонстрирует или возникновение симптомов после приема пищи, или ухудшение симптомов. К сожалению, подробной детализации нет. Общие рекомендации: исключить раздражающие, острые приправы, особенно красный острый перец, трудноперевариваемые продукты (грибы, орехи), принимать пищу небольшими порциями. Желательно сократить количество жиров – употреблять нежирную пищу. Все эти рекомендации не имеют строгой доказательной базы. Целесообразным является исключение той пищи, связь которой с возникновением диспепсических симптомов совершенно убедительна. Курение и алкоголь считаются факторами риска ФД, поэтому их запрет является оправданным.

Прокинетики концептуально можно рассматривать как средства, потенциально влияющие на опорожнение желудка и, следовательно, позитивно воздействующие на симптомы ФД. Прокинетики – группа препаратов, нормализующих моторику ЖКТ посредством влияния на различные рецепторы, в т. ч. ацетилхолиновые, допаминовые, рецепторы мотилина и серотонина. Большая часть клинических исследований препаратов этой группы основывалась только на оценке динамики клинических симптомов, не учитывая состояние моторики желудка и ДПК. Анализ литературы обнаруживает противоречивые результаты применения этих препаратов.

Прокинетики широко используют в гастроэнтерологии и, в частности, при ФД, им посвящены систематические обзоры и метаанализы. Так, 14 исследований (1053 пациента) позволили сделать вывод: результаты применения прокинетики при ФД незначительны [35]. Следует отметить при этом, что длительное применение метоклопрамида и домперидона не рекомендовано из-за возникающих экстрапирамидных расстройств, цизаприд в ряде стран не рекомендован из-за кардиологических проблем. Внимание гастроэнтерологов привлечено к итоприду [36, 37].

Предполагалось, что эрадикация *H. pylori* (исходя из его роли в генезе патологии желудка) должна уменьшить симптомы ФД. Следует признать, что значение эрадикации *H. pylori* при ФД заметно меньше, чем при ЯБ. Вопрос о назначении антихеликобактерной терапии при лечении ФД является, пожалуй, одним из самых противоречивых. Целесообразность назначения эрадикационной терапии вызывает сомнение из-за высокого значения NNT, которое составило 18 [38].

Проведенное в Бразилии перспективное исследование с включением 404 больных с ФД, соответствующих Римским критериям III, показало, что в группе, по-

лучавшей ингибиторы протонной помпы (ИПП) и 2 антибиотика, симптомы ФД уменьшились у 50% больных, а в группе лечившихся только ИПП – у 37% [39, 40].

Метаанализ свидетельствует, что эрадикация *H. pylori* на протяжении 12 мес. после ее окончания дает не большое, но статистически достоверное уменьшение симптоматики [41]. Несмотря на статистическую достоверность, клиническое значение этих данных менее понятно, т. к. эффект проявляется намного позже и является относительно маленьким – необходимо пролечить 15 пациентов, чтобы получить одно излечение.

Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал уменьшение симптомов ФД на конец периода наблюдения (не менее 12 мес.) на фоне эрадикации *H. pylori* по сравнению с группой плацебо (OR 1,38, 95% CI 1,18–1,62) [42].

В предыдущих версиях коокрановских обзоров, посвященных влиянию эрадикации *H. pylori* на симптомы неязвенной диспепсии, отмечался небольшой, но статистически значимый эффект такого лечения. При этом оговаривалась возможная экономическая эффективность такого терапевтического подхода. Однако опубликованных на тот момент исследований было недостаточно для окончательного суждения на этот счет [43].

При этом в последнее время отмечается снижение частоты инфицированности *H. pylori*, а также заболеваемости и смертности, ассоциированных с *H. pylori*. В то же время уменьшается эффективность эрадикационной терапии, связанная в первую очередь с резистентностью *H. pylori* к антибактериальным препаратам, а также с полиморфизмом гена CYP2C19, участвующего в метаболизме некоторых ИПП.

Особо хотелось бы отметить роль подавления секреции соляной кислоты в терапии ФД. Исследования, проведенные с 1988 по 2006 г., показали позитивный эффект применения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов при ФД. Однако критический анализ работ позволяет отметить гетерогенность групп обследованных, разные лекарственные препараты, расхождения при определении показаний к назначению и прекращению приема препаратов, различия в длительности терапии. С учетом этого эффективность применения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов представляется незначительной при лечении ФД [44].

Наиболее эффективными средствами, подавляющими продукцию соляной кислоты, в настоящее время признают ИПП. Непосредственное воздействие на париетальную клетку, отсутствие эффекта «усталости рецепторов», оптимальная длительность и предсказуемость эффекта – все это выдвинуло ИПП на ведущие позиции среди кислотоподавляющих средств. Применение ИПП при ФД предполагает уменьшение силы и сокращение длительности воздействия HCl на слизистую желудка и ДПК, уменьшение объема желудочного содержимого, оптимизацию эвакуации.

По данным метаанализа [45], при использовании ИПП при ФД позитивных результатов достоверно больше, чем при применении плацебо. В настоящее время ведущими средствами, снижающими продукцию HCl,

являются ИПП, значительно превосходящие другие группы по эффективности кислотоподавляющего действия и минимальности побочных проявлений.

Первый ИПП – **омепразол** под торговой маркой **Лосек** (AstraZeneca, Швеция) был зарегистрирован в Европе в 1988 г. В 1996 г. Лосек стал самым востребованным фармацевтическим препаратом в мире [46]. Высокая эффективность и безопасность лекарства подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями [47]. Позитивную динамику клинических и эндоскопических симптомов при приеме Лосека отмечали при ГЭРБ, НПВП-гастропатии [48–50].

Важным преимуществом препарата является то, что он выпускается в удобной форме – таблетки МАПС (англ. MUPS – Multiple Unit Pellet System). Кроме того, **Лосек МАПС** после недавнего снижения цены находится в доступной ценовой категории омепразолов.

При ЯБ было показано, что Лосек МАПС оказывает значительное и длительное кислотоснижающее действие. Вследствие подавления кислотопродукции отмечаются быстрая ликвидация болевого синдрома и создание благоприятных условий для заживления язвенного дефекта, а также позитивной эрадикации *H. pylori* [51]. Позитивный эффект обусловлен коротким латентным периодом действия Лосека МАПС [51].

В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, позволяющие сравнить эффектив-

ность различных ИПП при лечении ФД. При этом, однако, следует обратить внимание на то, что только омепразол и лансопризол имеют зарегистрированные показания к применению у больных с ФД [52].

Как уже указывалось, Лосек выпускается в форме таблетки МАПС, обладающей рядом структурных особенностей. Эта лекарственная форма омепразола – продукт высоких технологий, запатентован компанией AstraZeneca. Каждая МАПС-таблетка состоит из множества микрогранул омепразола (более 1000), покрытых дополнительной энтеросолюбильной защитной оболочкой. В силу этого активно действующее вещество не подвергается агрессивному воздействию соляной кислоты, омепразол высвобождается лишь в щелочной среде ДПК, что обеспечивает предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект Лосека.

ИПП демонстрируют большую эффективность в подгруппах пациентов с ФД, которых прежде всего беспокоят боли и кислая диспепсия. Метаанализ 7 плацебо-контролируемых исследований, охвативших 3725 пациентов, показал, что явное преобладание при сравнении с подгруппой больных, получавших плацебо, было у больных с язвенно-подобной и рефлюксно-подобной ФД. Преимуществ не выявлено у пациентов с дисморфной диспепсией и неопределенной диспепсией [53].

Позитивная динамика симптомов ФД при приеме средств, снижающих продукцию париетальными клет-

Лосек® МАПС®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ОМЕПРАЗОЛ

 Сделано в Швеции



LOS-159 124.01 1-18.04/2014

1. Цена в отпуском прайс-листе ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз» для дистрибуторов 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. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Известная повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензimidазолам 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 постмаркетинговом 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, парестезия, недомогание, повышение активности «печеночных» ферментов. Редко (>1/10000, <1/1000): 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, алоpecia, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия, потливость, периферические отеки, микроскопический колит. Очень редко (<1/10000): гипомagnesемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомagnesемии. 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 «АстраЗенека Фармасыютикалз», Россия 125264 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Перед назначением, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению

ками соляной кислоты, убедительно подтверждает включение ФД в группу кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). В основе объединения – негативное воздействие соляной кислоты при нарушении процессов ее секреции и нейтрализации. В клинической практике наиболее значимы входящие в КЗЗ нозологии: ГЭРБ, *H. pylori*-ассоциированный ХГ, ЯБ желудка и ДПК, НПВП-гастропатия, хронический панкреатит.

Следует отметить общие механизмы повышения продукции HCl при ЯБ, *H. pylori*-ХГ и ФД. В их основе лежат колонизация *H. pylori*, воспаление СОЖ с образованием интерлейкинов, их влияние на G-клетки и париетальные клетки.

Если больной ХГ предъявляет жалобы, то преобладают синдромы кислой и дисмоторной диспепсии, что объединяет клинические проявления. Поэтому главной задачей гастроэнтеролога является воздействие на кислотопродукцию. При этом необходимо убедиться в отсутствии ЯБ, НПВП-гастропатии и опухоли и при ФД, и при ХГ, определить, желательнее ли неинвазивно, наличие или отсутствие *H. pylori* и решить вопрос с эрадикацией.

При 4-недельном лечении омепразолом пациентов с ФД отмечено умеренное преимущество над плацебо [54], но улучшение не касалось суггестивных синдромов.

Согласно МКБ-10 ФД входит в 2 раздела: заболевания органов ЖКТ (К.30) и психические болезни, в категорию F4 «невротические и соматоформные расстройства» (F45.31): соматоформная вегетативная дисфункция верхних отделов ЖКТ.

Торпидность суггестивных симптомов, многообразные психовегетативные девиации требуют от врача знания психосоматических аспектов ФД, а также междисциплинарного подхода, взвешивания применения психотропных средств.

Значение антидепрессантов в лечении ФД отмечено рядом исследователей и продолжает изучаться. Результаты различных работ демонстрируют, что после лечения анксиолитиками или антидепрессантами выраженность симптомов ФД становится меньше, чем при применении плацебо. Показана эффективность применения антидепрессантов у пациентов с ФД, которые изначально были неудачно лечены фамотидином или мезапридом, с ответом на лечение до 71% [55].

Полиэтиологичная, с многофакторным патогенезом ФД, отличающаяся разносторонней клинической картиной, требует междисциплинарного подхода и поливалентной терапии.

Литература

1. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130 (5). P. 1466–1479.
2. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. Витебск: изд-во ВГМУ, 2006. 160 с.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2007. 1045 с.
4. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск, 2000. 165 с.
5. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19 (6). P. 643–654.
6. Shaib Y., El-Serag. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99 (11). P. 2210–2216.

7. Haruma K., Imamura H., Kusunoki H. et al. Diagnosis and pathogenesis in functional dyspepsia // *Nippon Rinsho*. 2008. Vol. 66 (7). P. 1379–1384.
8. Brook R.A., Kleinman N.L., Choung R.S. et al. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010. Vol. 8. P. 498–503.
9. Kindt S., Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia // *Gut*. 2006. Vol. 55. P. 1685–1691.
10. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B. et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 783–788.
11. Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A. et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 1036–1042.
12. Perri F., Clemente R., Festa V. et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying // *Am. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 93. P. 2082–2088.
13. Talley N.J., Locke G.R., Lahr B.D. et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying and impaired quality of life // *Gut*. 2006. Vol. 23. P. 923–936.
14. Talley N.J., Verlinden M., Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotilitylike dyspepsia? // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1422–1428.
15. Hou X.H., Li Q., Zhu L. et al. Correlation of gastric liquid emptying with various thresholds of sensation in healthy controls and patients with functional dyspepsia // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. P. 188–195.
16. Loreno M., Bucceri A.M., Catalano F. et al. Pattern of gastric emptying in functional dyspepsia. An ultrasonographic study // *Dig. Dis. Sci.* 2004. Vol. 49. P. 404–407.
17. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 296–303.
18. Haruma K., Kusunoki H., Manabe N. et al. Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography // *Digestion*. 2008. Vol. 77 (Suppl 1). P. 48–51.
19. Geeraerts B., Vandenberghe J., Van Oudenhove L. et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. P. 1437–1444.
20. Camilleri M., Coulie B., Tack J. Visceral hypersensitivity: Facts, speculations and challenges // *Gut*. - 2001. - Vol. 48. - p. 125–131.
21. Samsom M.L., Verhagen M.A., van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 116. P. 515–520.
22. Parkman H.P., Miller M.A., Trate D. et al. Electrogastrography and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia // *J. Clin. Gastroenterol.* 1997. Vol. 24. P. 214–219.
23. Lee K.J., Demarchi B., Demedts I. et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P. 1765–1773.
24. Lopez Gaston A., Andrusch A., Catuogno P. Dispepsia funcional e infeccion por *Helicobacter pylori*: no exist relacion causal // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2003. Vol. 33 (1). P. 13–21.
25. Sarnelli G., Cuomo R., Janssens J., Tack J. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori* // *Dig. Dis. Sci.* 2003. Vol. 48. P. 2229–2236.
26. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Talley N.J. et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorder // *Mayo Clin. Proc.* 2000. Vol. 75. P. 907–912.
27. Dai F., Liu Y., Shi H., Ge S., Song J., Dong L., Yang J. Association of Genetic Variants in GN3 with Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis // *Dig Dis Sci.* 2014 Feb 21.
28. Hanevik K., Dizdar V., Langeland N., Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection // *Gastroenterol.* 2009. Vol. 21 (9).p. 27.
29. Tack J., Demedts I., Dehondt G. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 1738–1747.
30. Pike B.L., Porter C.K., Sorrell T.J., Riddle M.S. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct. Vol. 108 (10). P. 1558–1563.
31. Ромасенко Л.В. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: функциональная диспепсия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 1. С. 35–38.
32. Bixquert-Jim nez M., Bixquert-Pla L. Antidepressant therapy in functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 28 (8). P. 485–492.
33. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Кашеварова С.С., Шептак Н.Н. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии // *PMЖ*. 2012. № 15. С. 778–781.
34. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // *PMЖ*. 2012. № 15. С. 768–770.
35. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. P. 1756–1780.

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

Безопасность длительного использования селективных МЗ-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки

Профессор **В.Б. Гриневич**, профессор **Е.И. Сас**, к.м.н. **Ю.А. Кравчук**, к.м.н. **Н.Н. Щербина**, к.м.н. **О.И. Ефимов**

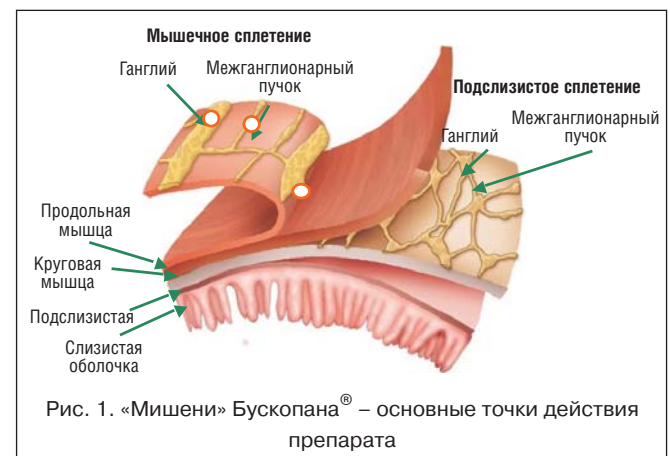
ФГКВУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств, которым страдают 10–15% населения в развитых странах [1, 2]. На всем земном шаре от проявлений СРК страдают около 1 млрд жителей. СРК – одно из самых частых заболеваний, с которыми сталкиваются терапевты и гастроэнтерологи в своей врачебной практике [3]. Кроме того, большая часть больных предпочитают не обращаться к врачу и справляться самостоятельно со своими проблемами. Например, в США только от 9 до 23% лиц с симптомами СРК ежегодно обращаются к врачу; от 38 до 46% посещали врача хотя бы один раз в жизни. Считается, что функциональное расстройство кишечника характеризуется болью или эквивалентным ей дискомфортом, связанным с дефекацией или изменением стула.

Согласно современным представлениям СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие 2-х основных патологических механизмов: повышенного (в некоторых случаях – негативного) психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции (нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника). Следует отметить, что развитие висцеральной гиперчувствительности нужно рассматривать как основу формирования всей функциональной патологии ЖКТ. Еще недавно СРК относили к функциональным заболеваниям, при которых патогенез развития симптомов не может быть объяснен органическими причинами. В последние годы удалось установить, что в основе висцеральной чувствительности и аллодинии (снижение порога восприятия боли) лежит развитие воспалительной реакции в стенке кишечника больных СРК [3]. В этой связи становится понятно, что наличие только спазмолитического эффекта у препаратов, используемых при лечении больных СРК, способно оказывать необходимое позитивное воздействие на двигательную дисфункцию, но не влияет на восстановление висцеральной чувствительности. Отсюда закономерно следует вывод, что при сохраненной гиперчувствительности моторные нарушения будут существовать длительное время, а следовательно, необходимо и длительное использование спазмолитических препаратов. Таким образом, должны использоваться препараты с доказанной эффективностью и безопасностью.

Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (NICE) выпустил новые рекомендации по диагностике и лечению СРК на этапе первичной помощи. На основании тщательного анализа клинических данных были сделаны выводы о том, «... что спазмолитические средства, такие как Бускопан®, содержащий хорошо известную активную субстанцию гиосцина бутилбромид, являются препаратами первой линии в диагностике и управлении общими симптомами у пациентов с СРК. Испытания с использованием Бускопана® продемонстрировали эффективность в уменьшении симптомов боли, связанных с СРК, рекомендуемая продолжительность первичного курса лечения – не менее 6–8 нед., базовая терапия – 1–3 мес.» [4].

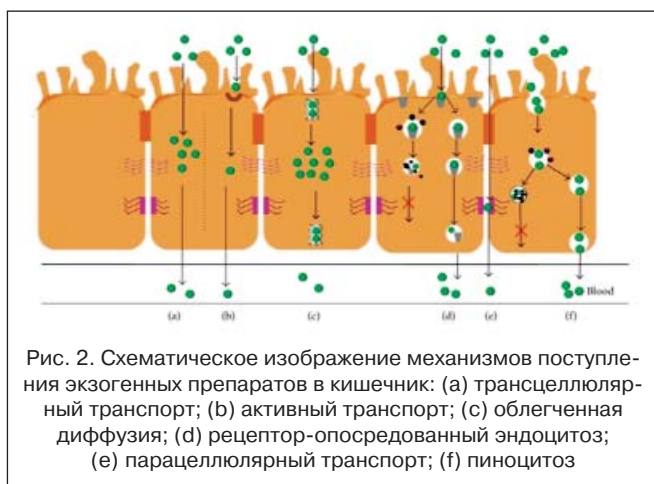
Следует отметить **преимущество спазмолитического эффекта Бускопана®** по сравнению с другими препаратами данной группы: препарат оказывает местное спазмолитическое действие, реализуя ганглиоблокирующий и антиму斯卡риновый эффекты на уровне межмышечного и подслизистого нервных сплетений (рис. 1). Другими словами, поступая в стенку кишечника путем парацеллюлярного транспорта (путь «е» показан на рисунке 2), Бускопан® сразу реализует свой спазмолитический эффект на уровне ЖКТ. Этот факт объясняет скорость наступления спазмолитического эффекта: при пероральном приеме препарата эффект наступает уже через 15 мин. В условиях спазма и развития местной воспалительной реакции увеличивается проницаемость



кишечника. Поэтому будет более правильным говорить о том, что препарат легче проникает в кишечную стенку в зонах спазма, а уже потом о том, что его эффект более выражен в зоне спазма. С другой стороны, низкий уровень всасывания в кровь (!) (около 8%) и биодоступности препарата (вторичное, проникновение из крови в ткани) (менее 1%) определяет высокий уровень безопасности препарата.

Таким образом, после всасывания (8% от принятой дозы) только 1% может распределиться по другим органам и системам. Закономерно, что большая часть препарата элиминируется через кишечник (более 90%), эффективно «отработав» на уровне ЖКТ, и лишь 2–5% – через почки. Парацеллюлярный транспорт Бускопана® обеспечивает, с одной стороны, скорость и эффективность наступления эффекта, а с другой стороны – безопасность при использовании препарата. Так, согласно регулярно подаваемому отчету (Periodic Safety Update Report) с 1992 г. было зафиксировано 194 млн эпизодов приема таблетированного Бускопана®, и только в 48 случаях были зафиксированы побочные эффекты антихолинергической природы, т. е. в 0,00000025% случаев [5].

Попытка использовать ненаркотические анальгетики (производные пиразолона, парааминофенола, индолуксусной кислоты и др.), которые не влияют на тканевую воспалительную реакцию слизистой оболочки кишечника, а следовательно, и не изменяют висцеральной чувствительности, не имела успеха, поскольку оказывался только временный обезболивающий эффект. У пациентов с СПК было выявлено достоверное увеличение NF-κB-зависимой протеолитической активности биоптата слизистой оболочки толстой кишки по сравнению с пациентами группы контроля. Введение ингибитора NF-κB приводило к нормализации протеолитической активности (рис. 3). Введение супернатантов биопсии кишечника от больных СПК вызвало явления гипералгезии (повышенное болевое реагирование) и аллодинии у мышей, которые купировались применением ингибиторов сериновых протеаз и NF-κB [6]. С этим связана попытка (имевшая определенный положительный результат) использовать в лечении больных СПК кетотифен длительными курсами [7, 8]. Однако логичнее было устранить причину данной воспалительной реакции – дисбиоз ки-



шечника [9] путем применения как комбинации рифаксимина с пребиотиками, так и только пребиотических препаратов [10, 11].

Однако в основу нормализации дисбиотических нарушений кишечника должен быть положен принцип нивелирования моторных и секреторных нарушений ЖКТ. Безусловно, в данном контексте будут представлять интерес препараты, обладающие комплексным воздействием на органы ЖКТ. Таким представителем можно считать гиосцина бутилбромид, обладающий помимо вышеописанного спазмолитического эффекта секретолитической активностью. Наличие MAP-киназной активности у M₃-холиновых рецепторов обусловило необходимость изучения воздействия холинолитических препаратов на пролиферативную активность эпителия. Первоначально была выявлена повышенная экспрессия мускариновых M₁- и M₃-рецепторов на эпителиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей больных ХОБЛ [12, 13]. Активация M₃-рецепторов не только приводила к констрикции бронхов, но и оказывала пролиферативное воздействие на эпителий бронхов. Эффект был опосредован Gq-белками M₃-мускариновых рецепторов, которые активируют фосфатидилинозитол-3-киназу, и ингибирующим фосфорилированием гликогенсинтазы киназы-3. Холинергическая стимуляция мускариновых рецепторов усиливала экспрессию генов провоспалительных агентов (интерлейкина (ИЛ) -6, -8, циклооксигеназы (ЦОГ) -1, -2 и урокиназы активатора плазминогена) в гладких мышцах и клетках эпителия. В дальнейшем удалось установить протеинкиназа С-зависимое увеличение нуклеарного фактора NF-κB, оказывающего пролиферативный эффект. На фоне провоспалительного эффекта стимуляция мускариновых рецепторов приводила к митогенному эффекту, сопровождающемуся снижением дифференцировки клеток. Закономерным следствием длительной блокады M₃-ре-

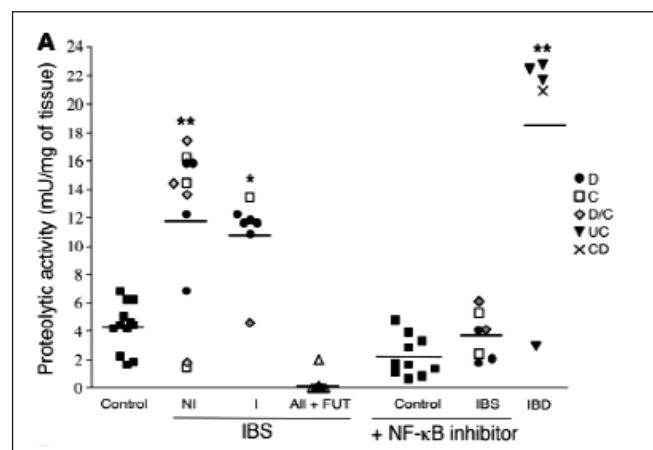


Рис. 3. NF-κB-зависимая протеолитическая активность биоптата слизистой оболочки толстой кишки у пациентов группы контроля (Control) и больных с СПК (IBS).

Группа больных с СПК (IBS) с наличием (I) или без наличия (NI) воспалительных признаков подвергалась обработке ингибитором протеазы серина FUT-175 (ALL+FUT); группа IBS + NF-κB подвергалась воздействию ингибитора NF-κB BAY 11-7085 и сравнивалась с группой контроля (Control), IBD (язвенный колит [UC]; черные треугольники; болезнь Крона [CD]; иксы); * и ** – достоверные различия с группой контроля

Бускопан®

гиосцина бутилбромид

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ¹

№1
в мире¹



- БЫСТРОЕ²** устранение болей и спазмов в области живота
- БЕЗОПАСНОЕ^{3,4}** лечение различных болей в животе, связанных со спазмом
- ДЛИТЕЛЬНЫЙ⁵** спазмолитический эффект: 3–6 часов
- ТЕРАПИЯ КУРСОМ И «ПО ТРЕБОВАНИЮ»⁶**
- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ⁷:** ЖКТ (нижние и верхние отделы), желчевыводящие пути, мочеполовая система

¹Диагностика и лечение в системе первичной медицинской помощи (NICE), февраль 2008 г. Бускопан — спазмолитик №1 в мире в категории спазмолитических средств. IMS OTC RV, 2013

²Mueller-Lissner et al. Pharmacology and Pharmacy, 2011, 2, 82–87

³ИМП (Инструкция по медицинскому применению)

⁴G.N. Tytgat. Drugs 2007; 67 (9): 1343–1357

⁵М.Ф. Осипенко et al. Гастроэнтерология 1112013I Приложение consilium medicum

⁶Е.А. Белоусова et al. Фарматека № 7 — 2012

⁷Brian E. Lacy et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013; 48: 926–935.

Краткая информация по медицинскому применению препарата БУСКОПАН®

МНН: гиосцина бутилбромид

Регистрационный номер: П N014393/01

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

buscopan.medportal.ru



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93

Таблетки, покрытые оболочкой П N014393/01
Для специалистов системы здравоохранения

цепторов было не только достижение спазмолитического эффекта, но и предупреждение ремоделирования бронхиальных путей, противовоспалительный эффект [14].

В случае, когда пациенты наблюдались с постинфекционной формой СРК, данные изменения рассматривались как остаточные воспалительные изменения. В то же время у группы пациентов в анамнезе отсутствовала связь с кишечной инфекцией. Для данной категории пациентов были установлены связь психотравмирующих факторов с провоспалительной активностью супернатантов, а также увеличение экспрессии M_3 -ацетилхолиновых рецепторов [15]. Использование селективных M_3 -холинолитиков позволяло не только устранять болевой синдром за счет спазмолитического эффекта, но и добиваться снижения провоспалительной активности, а также гиперчувствительности кишечной стенки [16]. При этом в эксперименте была подтверждена противовоспалительная активность селективных M_3 -блокаторов, сопоставимая для эпителиальных тканей с таковой селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рис. 4) [17].

Ниже представлен анализ результатов собственных исследований, в основу которых положено наблюдение за 132 пациентами с СРК, средний возраст которых составил $34,9 \pm 4,6$ года ($32,1 \pm 4,1$ года – у мужчин, $36,6 \pm 3,3$ года – у женщин).

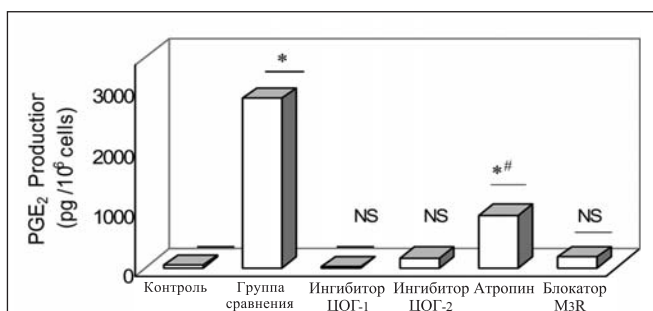


Рис. 4. Противовоспалительная активность ингибиторов ЦОГ-1, ЦОГ-2, атропина, селективного M_3 -блокатора, определяемая по выраженности ингибирования синтеза ПГЕ₂ макрофагами.

NS – отсутствие достоверных различий между группами.
*и *# – достоверные различия с группой контроля

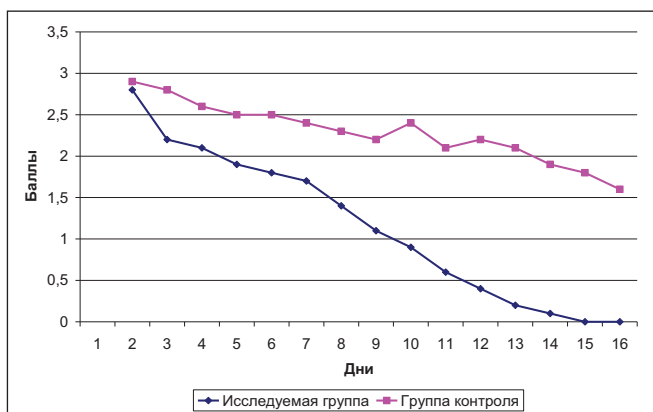


Рис. 5. Динамика болевого синдрома у пациентов в исследуемой и контрольной группах

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Основная группа представлена 98 пациентами, в комплексной терапии которых использовался гиосцина бутилбромид (Бускопан®) 60 мг/сут, длительность терапии составила 6 нед. 34 пациента в контрольной группе получали дротаверин в дозировке 120 мг/сут. Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии в г. Санкт-Петербурге. Использование гиосцина бутилбромид у пациентов основной группы позволило в течение 2-х нед. достичь купирования болевого абдоминального синдрома и метеоризма (рис. 5, 6).

Следует отметить, что состояние гиперчувствительности у пациентов с СРК сохраняется еще в течение 3–4 нед. после купирования клинической симптоматики. Для дальнейшего исследования зависимости висцеральной гиперчувствительности от длительности лечения пациенты основной группы были разделены по срокам лечения на 3 подгруппы: 34 пациента со сроком лечения 2 нед. и по 32 пациента со сроками лечения 4 нед. и 6 нед. По результатам исследования удалось установить, что только к концу 6 нед. у пациентов на фоне использования гиосцина бутилбромид удалось значительно снизить гиперчувствительность. В клиническом эквиваленте это нашло отражение в частоте рецидивирования у пациентов исследуемых групп. Так, у пациентов со сроками лечения 2 нед. частота рецидивирования достигала 32%, со сроками

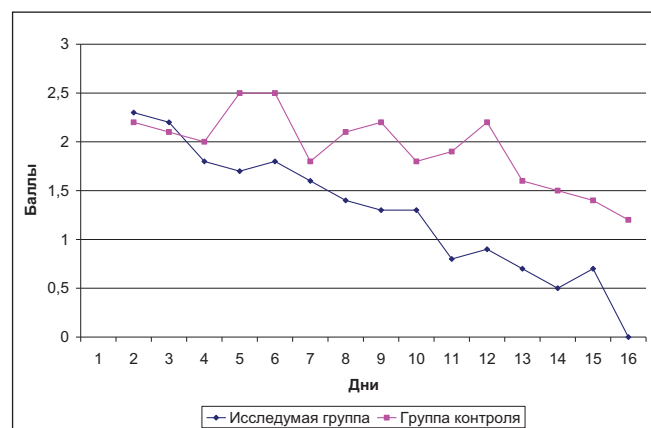


Рис. 6. Динамика метеоризма у пациентов в исследуемой и контрольной группах



Рис. 7. Влияние длительности терапии на частоту рецидивирования болей (% пациентов)

лечения 4 нед. – снижалась до 22%, а при сроках лечения 6 нед. – составляла 15,5% (рис. 7).

Таким образом, использование гиосцина бутилбромид в течение 6 нед. позволило снизить частоту рецидивирования в течение 1 года в 2 раза по сравнению с группой, лечившейся 2 нед.

Вывод. Гиосцина бутилбромид (Бускопан®) обладает физиологическим воздействием на секреторную и моторную функции ЖКТ и способен эффективно устранять их нарушения. Благодаря обнаруженным ранее противовоспалительным и пролиферативным эффектам селективных М₃-холиноблокаторов возможно длительное использование данной группы препаратов с целью восстановления процессов репарации и дифференцировки.

Длительное использование гиосцина бутилбромид в составе комплексной терапии больных СРК не только безопасно, но и прогностически оправданно для данной категории пациентов, поскольку способствует восстановлению висцеральной чувствительности и достоверно снижает частоту рецидивирования заболевания.

Литература

1. Johanson J.F. Options for patients with irritable bowel syndrome: contrasting traditional and novel serotonergic therapies // *Neurogastroenterol. Motil.* 2004. P. 701–711.
2. Camilleri M. Mechanisms in IBS: something old, something new, something borrowed // *Neurogastroenterol. Motil.* 2005. P. 311–316.
3. Шептулин А.А. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики при синдроме раздраженного кишечника // *Клиницисты о лабораторной диагностике.* 2003. № 6. С. 3–7.
4. Leslie A. Samuels *Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms Clinical Medicine: Therapeutics.* 2009. P. 647–655.
5. Tytgat G.N. Hyoscine Butylbromide A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain // *Drugs.* 2007. Vol. 67 (9). P. 1343–1357.
6. Cenac N., Andrews C.N., Holzhausen M. et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome // *J Clin Invest.* 2007. № 117(3). P. 636–647.
7. Ford A.C., Talley N.J. Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. № 10. P. 216–234.
8. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. № 10. P. 214–226.
9. Natalie J. Wood Human gut microbiota can be readily cultured, manipulated and archived // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2011. № 8. P. 241–260.
10. Pimentel M. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 22–32.
11. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* 2011. Vol. 14. Iss. 6. P. 581–587.
12. Kummer W., Lips K. S., Pfeil U. The epithelial cholinergic system of the airways // *Histochem Cell Biol.* 2008. № 130 (2). P. 219–234.
13. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans // *British Journal of Pharmacology.* 2008. Vol. 154. № 8. P. 1558–1571.
14. Saeed Kolahian, Reinoud Gossens. Cholinergic Regulation of Airway Inflammation and Remodelling // *Journal of Allergy.* 2012. Vol. 1. P. 69–78.
15. Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H., Kwon H.C. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors // *J Gastroenterol Hepatol.* 2008. № 11. P. 1689–1694.
16. Wotta D.R., Wattenberg E.V., Langason R.B., el-Fakhany E.E. M1, M3 and M5 muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase // *Pharmacology.* 2008. № 4. P. 175–186.
17. De la Torre E., Davel L. et al. Muscarinic receptors participation in angiogenic response induced by macrophages from mammary adenocarcinoma-bearing mice // *Breast Cancer Research.* 2005. № 7. P. 345–352.



Дульколакс® Надежное облегчение

- Предсказуемый эффект*
- Точное быстрое действие*
- Удобные в использовании формы*



Краткая информация по медицинскому применению препарата Дульколакс®
МНН: бисакодил

Регистрационный номер: Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой — П N015358/01, суппозитории ректальные — П N014230/01

Лекарственная форма (дозировки): Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (5 мг), суппозитории ректальные (10 мг). **Показания к применению:** В качестве слабительного средства в следующих случаях: запоры, обусловленные гипотонией толстой кишки (в т.ч. хронические); предоперационная подготовка, послеоперационное лечение; подготовка к инструментальным и рентгенологическим исследованиям; медицинские состояния, требующие облегчения дефекации. **Противопоказания:** кишечная непроходимость; обструктивные заболевания кишечника; острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит; острые воспалительные заболевания кишечника; сильные боли в животе, связанные с тошнотой и рвотой, что может быть симптомом более тяжелого состояния; тяжелая дегидратация; детский возраст до 4 лет; повышенная чувствительность к бисакодилу или вспомогательным веществам. **Способ применения и дозы:** Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. При запорах взрослых и детям старше 10 лет назначают 1–2 таблетки (5–10 мг); детям в возрасте 4–10 лет — 1 таблетку (5 мг). Для получения слабительного эффекта в утренние часы рекомендуется принимать препарат накануне на ночь. Препарат не следует принимать вместе с продуктами, понижающими кислотность в верхнем отделе ЖКТ, такими как молоко, антациды или ингибиторы протонной помпы, чтобы избежать преждевременного растворения кишечнорастворимой оболочки. При подготовке к исследованиям, пред- и послеоперационного лечения, медицинских состояниях, которые требуют облегчения дефекации, Дульколакс® должен применяться под медицинским наблюдением. Рекомендуется применять по 2 таблетки на ночь за сутки до исследования и по 2 таблетки на ночь накануне операции или исследования. Возможно применение в комбинации с суппозиториями. Для взрослых в дополнение к 2–4 таблеткам, принятым накануне, рекомендуется введение 1 суппозитория утром. Срок годности: 3 года. Отпуск из аптек: Без рецепта врача. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.

*Инструкция по медицинскому применению препарата Дульколакс®

www.dulcolax.ru



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93

Для специалистов системы здравоохранения

Значение альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

д.м.н. Д.С. Бордин^{1, 2}, профессор С.В. Колбасников², к.м.н. А.Г. Кононова²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы»,

² ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [1]. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога, отрыжка кислым или горьким содержимым желудка, а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит (РЭ), который выявляют примерно у трети больных. К осложнениям ГЭРБ относят пищевод Барретта и аденокарциному пищевода, поэтому своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ рассматриваются в качестве мероприятий, снижающих риск развития этого онкозаболевания. Вместе с тем даже при отсутствии повреждения пищевода изжога и регургитация существенно ухудшают самочувствие и снижают качество жизни больного, что определяет необходимость лечения эндоскопически негативной формы ГЭРБ.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20% [2], в г. Москве достигает 23,6%, в городах России (исследование «МЭГРЕ») – 13,3% [3].

В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Его возникновение обусловлено рядом механизмов (снижение давления и транзиторные расслабления нижнего пищеводного сфинктера, повышение внутрибрюшного давления, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), при этом источником ГЭР является «кислотный карман» – слой небуферизованной кислоты, образующийся после приема пищи на поверхности содержимого желудка [4]. Его появление обусловлено плохим смешиванием кислоты и стимулирующей ее секрецию пищи в проксимальном отделе желудка, выполняющем преимущественно накопительную функцию, в то время как интенсивные перистальтические сокращения, обеспечивающие эффективное перемешивание секрета с пищей, наблюдаются ниже, в более дистальных отделах желудка [5]. Клинические проявления заболевания могут быть вызваны компонентами дуоденального содержимого, в частности, желчными кислотами, которым принадлежит важная роль в патогенезе пищевода Барретта [6]. Они также обнаруживаются в «кислотном кармане» [7]. Поэтому «кислотный карман» рассматривается в качестве патогенетической основы и основной терапевтической мишени [8].

Сложности диагностики ГЭРБ обусловлены тем, что не существует клинических или эндоскопических проявлений заболевания, выявляемых у каждого больного, поэтому, согласно рекомендациям Монреальского консенсуса (2006), диагноз ГЭРБ может быть поставлен на основании как минимум одного из трех критериев [1]:

- при наличии характерных симптомов, вызывающих беспокойство больного (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным), или
- при выявлении изменения со стороны слизистой оболочки пищевода (РЭ, пищевод Барретта), или
- на основании инструментальных методов, подтверждающих связь симптомов или осложнений с рефлюксом содержимого желудка.

Диагноз ГЭРБ с РЭ очевиден при выявлении характерных повреждений слизистой оболочки дистального отдела пищевода при эзофагогастродуоденоскопии. Однако у большей части больных с жалобами на изжогу и иные ассоциированные с рефлюксом симптомы слизистой пищевода макроскопически не изменена, что делает эндоскопию малочувствительной для диагностики эндоскопически негативной формы болезни. Поэтому наличие эндоскопических изменений при осмотре пищевода позволяет диагностировать ГЭРБ, однако их отсутствие не исключает этого заболевания.

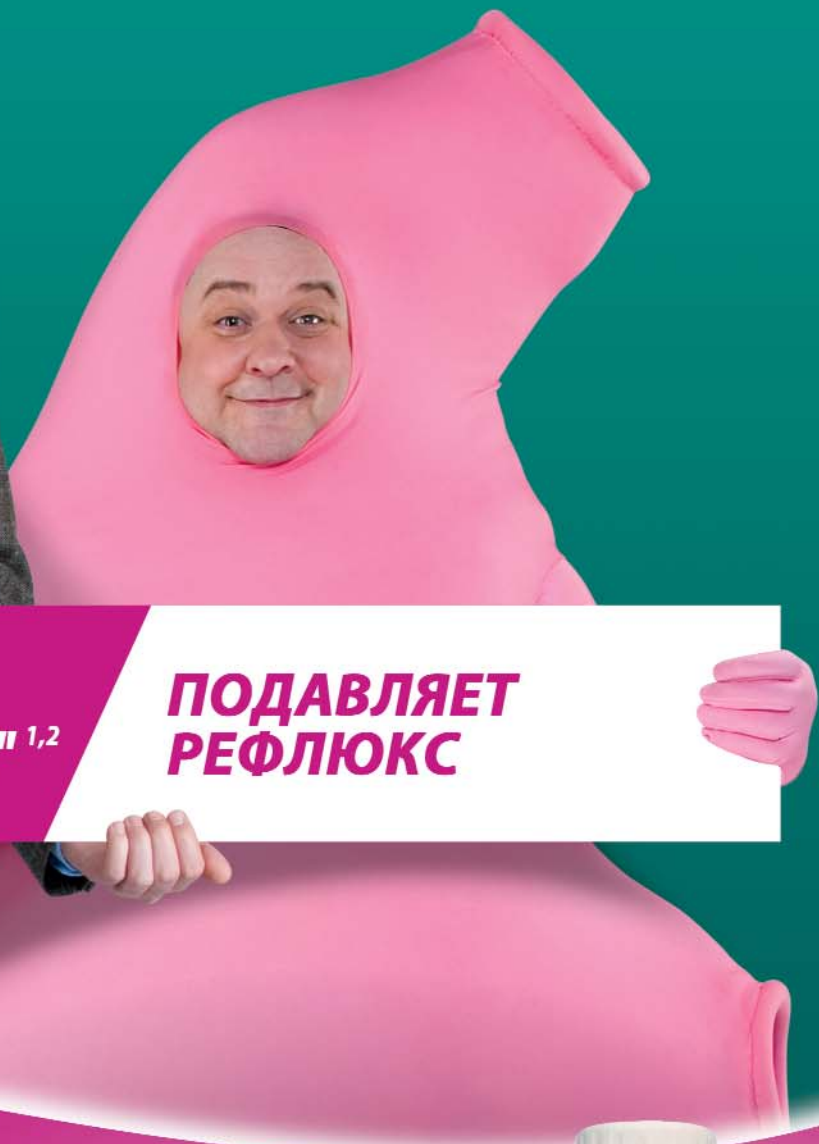
Диагноз эндоскопически негативной формы ГЭРБ на практике ставится при выявлении беспокоящих больного симптомов и при условии их одинаковой трактовки врачом и больным. Поэтому при жалобах больного на изжогу следует уточнить, имеет ли он в виду чувство жжения за грудиной и/или в эпигастрии («под ложечкой»), распространяющееся снизу вверх. Пищеводно-желудочная регургитация – это попадание в пищевод, глотку или ротовую полость содержимого желудка, поэтому важно выявить у больного наличие жалоб на отрыжку кислым, горьким или съеденной пищей.

Клиническая диагностика этой формы ГЭРБ удобна, поскольку эзофагогастродуоденоскопия дополнительной информации не дает, а назначенное лечение в большинстве случаев облегчает симптомы, улучшает самочувствие и качество жизни, что и является целью. Вместе с тем у 10–30% больных не удается стойко контролировать симптомы, и возникает проблема неэффективности лечения [9].

В большинстве случаев причиной изжоги является ГЭР. Однако формирование этого ощущения может быть связано с нарушениями моторики пищевода и повышенной чувствительностью (гиперсенситивностью) его слизистой оболочки вследствие изменений психического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т. д.), на фоне которых малоинтенсивные воздействия воспринимаются болезненно [10]. Наиболее часто эндоскопически негативную ГЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой. Критерий ГЭРБ – выявление патологического кислотного ГЭР или доказательство связи «нормального» ГЭР и симптома. При последнем варианте говорят о ГЭРБ с гиперсенситив-

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.



ностью пищевода. Согласно Римским критериям III, функциональная изжога может быть установлена при:

- 1) наличию жжения или боли за грудиной,
- 2) отсутствию доказательств их связи с кислым ГЭР,
- 3) отсутствию расстройств моторики пищевода,
- 4) наличию симптомов по крайней мере в течение

3-х мес. за последние 6 мес. до постановки диагноза [11].

В последние годы в литературе обсуждается феномен «перекрестного синдрома», когда у одного пациента диагностируются 2 и более функциональных заболеваний ЖКТ [12]. «Перекрест» ГЭРБ с функциональной диспепсией встречается в 7–20% случаев [13]. Во многом это связано с общностью патогенетических механизмов – ролью «кислотного кармана», висцеральной гиперчувствительности и психоэмоциональных расстройств с признаками психоэмоциональной дезадаптации (повышенная тревожность, ипохондрия, патологические типы реакции на болезнь).

Наиболее доступный инструментальный метод выявления ГЭР – суточный рН-мониторинг. Он позволяет выявить патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$) и оценить его связь с симптомами. Наиболее значимыми критериями патологического ГЭР являются процент времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе (в норме не превышает 4,2%) и индекс DeMeester (в норме меньше 14,72). Однако нередко встречаются больные с изжогой и даже РЭ, у которых показатели рН-мониторинга находятся в пределах нормальных значений [14]. Это связывают с колебаниями выраженности ГЭР в разные дни, а также с патогенетической ролью ГЭР с $\text{pH} > 4$, не выявляемого при рН-мониторинге. Следовательно, верификация патологического ГЭР по данным рН-мониторинга является важным диагностическим критерием ГЭРБ, но его отсутствие не позволяет исключить этого заболевания.

Существенными преимуществами для диагностики эндоскопически негативной формы ГЭРБ обладает многоканальный импеданс-рН-мониторинг, который позволяет выявить все типы ГЭР (кислые ($\text{pH} < 4$), слабокислые ($4 < \text{pH} < 7$), слабощелочные ($\text{pH} > 7$); газовые, смешанные и жидкие) и доказать их связь с симптомами [15]. Значение неагрессивных рефлюксов возрастает у больных с атипичными симптомами ГЭРБ. Так, у 22 больных с хроническим кашлем было показано, что с ГЭР связано 30,6% эпизодов кашля, причем 65% из них были кислыми, 29% – слабокислыми и 6% – слабощелочными [16].

Таким образом, **доказательство причинно-следственной связи симптомов и ГЭР – это наиболее существенное обоснование диагноза ГЭРБ, ее пищеводных и внепищеводных проявлений.** Поэтому дополнительным критерием диагноза ГЭРБ является оценка эффективности пробного лечения, направленного на устранение рефлюкса. В качестве диагностического теста широко используется тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Вместе с тем недавно опубликованное исследование продемонстрировало ограниченные возможности теста с ИПП для диагностики ГЭРБ. В исследовании принимало участие 308 больных с жалобами на изжогу, по поводу которой был назначен эзомепразол 40 мг 1 р./сут в течение 2 нед. Положительный ответ на терапию был отмечен у 69% больных ГЭРБ и 51% без ГЭРБ.

У больных с РЭ наблюдался более выраженный эффект ИПП, чем у пациентов, у которых не было ГЭРБ (57% против 35%; $p=0,002$), или у больных ГЭРБ без эзофагита. Поэтому признано, что тест с ИПП имеет ограниченные возможности для выявления ГЭРБ, установленной с помощью стандартных методов диагностики [17].

Основным механизмом действия препаратов альгиновой кислоты (альгинатов) является их антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер. «Альгинатный плот» располагается на поверхности «кислотного кармана», смещает его от пищеводно-желудочного перехода и физически препятствует возникновению ГЭР [8].

Исходя из этого, в качестве скринингового метода диагностики ГЭРБ был предложен альгинатный тест: оценка эффективности однократного приема 20 мл суспензии **Гевискона** при изжоге [18]. Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста (95,5%) позволяет с большой достоверностью поставить диагноз ГЭРБ больному с быстро купированной изжогой. Выраженность и эффективность купирования Гевисконом симптомов у больных с эндоскопически негативной формой заболевания и с РЭ не отличаются [19]. Поэтому для выявления и оценки изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода необходимо эндоскопическое исследование, которое, как правило, трудно провести в день обращения к врачу. Гевискон, быстро устраняя симптомы, в отличие от ИПП, не препятствует последующей диагностике *H. pylori*. Это позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для инициального лечения впервые обратившихся больных на диагностическом этапе. Если при последующей эндоскопии будет верифицирована эндоскопически негативная форма ГЭРБ, а назначенное лечение избавит больного от симптомов, его следует продолжить в качестве патогенетической терапии.

H. pylori не является причиной возникновения ГЭРБ. Однако на фоне значительного и длительного медикаментозного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori* из антрального отдела на тело желудка. При этом могут ускоряться процессы потери специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии (как правило, при РЭ и пищеводе Барретта), необходимо провести диагностику инфекции и при ее выявлении – эрадикацию *H. pylori* [20].

Высокие прогностическая ценность отрицательного альгинатного теста (90,8%) и общая точность метода (94,3%) дают возможность с большой вероятностью исключить ГЭРБ у больных с не купированным при приеме альгината чувством изжоги и ориентируют врача на продолжение диагностического поиска, направленного на уточнение диагноза. Такие больные нуждаются в детальном инструментальном обследовании, а также в углубленном психодиагностическом тестировании для выявления признаков психической дезадаптации, лежащей в основе нерефлюксного механизма формирования ощущения изжоги.

Основные цели лечения ГЭРБ – купирование и контроль (предотвращение возникновения) симптомов, лечение и профилактика осложнений. У большинства больных эндоскопически негативной ГЭРБ заболевание не склонно к прогрессированию [21]. Следовательно, целями их лечения становятся быстрое купирование и контроль симптомов, что обеспечивает нормализацию самочувствия и улучшение качества жизни больных. Основной терапевтической мишенью является воздействие на объем и агрессивные свойства содержимого «кислотного кармана» (уменьшение объема и модификация состава рефлюктанта).

Средствами скорой помощи при изжоге считаются антациды и альгинаты. Антациды оказывают ряд химических эффектов: обеспечивают нейтрализацию соляной кислоты в просвете пищевода и «кислотном кармане», инактивацию пепсина, адсорбцию желчных кислот и т. д. Альгинаты оказывают быстрый физический антирефлюксный эффект. Так, однократный прием Гевискона купирует изжогу в среднем через 3,3 мин [22]. Комбинация альгината и антацида (**Гевискон Двойное Действие**) сочетает физический антирефлюксный эффект альгината и нейтрализацию «кислотного кармана» антацидом. В результате Гевискон Двойное Действие не только быстро устраняет изжогу (через 3 мин [23]), но и проявления диспепсии (дискомфорт, тяжесть в эпигастрии) [24]. При оценке клинических данных и по результатам рН-мониторинга было продемонстрировано его преимущество перед классическим антацидным средством в устранении как ГЭР, так и симптомов диспепсии [25]. Таким образом, препарат Гевискон Двойное Действие является и супрессантом рефлюкса, и препаратом, способным нейтрализовать «кислотный карман», поэтому обладает высоким профилем эффективности при изжоге и симптомах нарушения пищеварения.

Преимущества Гевискона Двойное Действие:

- действует через 3 мин, продолжительность действия – до 4-х ч;
- высокий профиль безопасности;
- возможность использования у больных ГЭРБ, страдающих множественными симптомами (изжога, диспепсия);
- возможность применения при беременности и лактации.

Монотерапия альгинатами рекомендована при эндоскопически негативной форме ГЭРБ [26]. При курсовом лечении 148 больных ГЭРБ было показано, что Гевискон обеспечивает контроль симптомов в большинстве случаев. Так, к 7-му дню лечения изжога была стойко купирована у 48,6%, регургитация – у 64,6% больных. При продолжении приема альгината наблюдался прирост эффективности: к 14-му дню изжога была стойко устранена у 84,2%, регургитация – у 88,5% больных, что нашло отражение в значимом улучшении всех тестируемых показателей самочувствия и качества жизни больных [27]. По данным литературы, значительное облегчение симптомов рефлюкса при приеме Гевискона отмечено у 74–81% больных [28].

Наиболее эффективны для лечения ГЭРБ ИПП. Их эффект основан на подавлении кислотопродукции, в результате которого уменьшается объем и снижается повреждающий потенциал «кислотного кармана», устра-

няется ГЭР, создаются условия для устранения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода. Вероятность устранения изжоги возрастает по мере угнетения секреции соляной кислоты [29]. 4-недельный прием ИПП обеспечивает заживление РЭ у 90% больных [30]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [31].

Вместе с тем первый прием ИПП полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, при этом у большинства в течение первых 2-х дней лечения изжога не уменьшается [32]. Поскольку скорость купирования изжоги рассматривается как важнейший фактор эффективности назначенного лечения, влияющий на приверженность к нему (комплаентность), в первые дни приема ИПП рекомендуется их комбинация с антацидами или альгинатами.

Сопоставление эффективности комбинированной терапии (ИПП и альгинат) и монотерапии ИПП у больных неэрозивной ГЭРБ показало, что полное купирование симптомов с отсутствием изжоги 7 дней подряд и более достоверно чаще наблюдалось в первой группе (56,7% против 25,7%) [33]. Фармакокинетическое взаимодействие альгинатов и ИПП отсутствует [34].

Важно отметить, что, несмотря на принадлежность ИПП к числу довольно безопасных препаратов, долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов, к числу которых относят кишечные инфекции, внебольничную пневмонию, остеопороз, перелом костей и др. [35]. С учетом рисков больные должны получать ИПП по показаниям и столь длительно, сколько требует клиническая ситуация, при этом предпочтительны минимальные, но эффективные дозы. Одним из вариантов повышения эффективности низких доз ИПП является их комбинация с альгинатами.

Таким образом, диагностика ГЭРБ у впервые обратившегося больного с изжогой может строиться на детальной оценке симптомов заболевания, выявлении изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопии и учете эффекта однократного приема альгината при изжоге. Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику ГЭРБ: быстрое устранение изжоги Гевисконом является критерием диагноза. Сохранение или неполное купирование изжоги становится поводом для углубленного инструментального обследования больного. При эндоскопически негативной форме ГЭРБ лечение может проводиться курсом ИПП или альгината. При РЭ препаратом выбора является ИПП. Комбинация ИПП с альгинатом показана в первые дни лечения для быстрого устранения симптомов и повышения приверженности больного лечению. При неполной эффективности терапии стандартной дозой ИПП такая комбинация позволяет контролировать симптомы ГЭРБ без увеличения дозы ИПП. Гевискон Двойное Действие сочетает физический антирефлюксный эффект альгината и нейтрализацию «кислотного кармана» антацидом, поэтому имеет преимущества при лечении ГЭРБ в сочетании с симптомами функциональной диспепсии.

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

Диарея в терапевтической практике

М.А. Осадчук¹, А.А. Урюпин², М.М. Осадчук², В.О. Бурдина¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБУЗ «ГП № 109 Департамента здравоохранения г. Москвы»

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млрд случаев диареи [1]. Так, только в США верифицируется 211–375 млн эпизодов острой диареи в год. При этом более 900 тыс. госпитализаций и 6 тыс. смертельных исходов обусловлены острой диареей [2, 3]. Прямые ежегодные медицинские затраты, связанные с диареей, оцениваются в США более чем в 1 млрд долларов [4]. Наибольшее число случаев летальности от острой диареи определяется среди детского населения. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в развивающихся странах на одного ребенка приходится более 3-х случаев острой диареи в год. Ежегодная летальность от острой диареи среди всех детей до 5 лет составляет 1,5–2 млн человек.

Диарея представляет собой экскрецию необычно жидкого и водянистого кала, как правило, не менее 3-х раз в течение 24 ч. Однако особое значение в этом случае имеет не кратность стула, а его консистенция. Частая экскреция сформировавшихся каловых масс не указывает на наличие диареи [4].

Факторы риска

В мире около 780 млн человек не имеют доступа к хорошей питьевой воде, и 2,5 млрд человек не в состоянии пользоваться основными средствами санитарной гигиены. В развивающихся странах широко распространена диарея, вызываемая инфекцией. Среди жителей Европы и Северной Америки основным фактором риска острой диареи выступает диарея путешественников. У европейцев она составляет 34–50%, в т. ч. в первые 2 нед. поездки – 26–38% [5]. Наибольшему риску подвергаются туристы, посещающие Центральную (29,6%) и Западную (21,5%) Африку и Индийский субконтинент (26,3%). В большинстве случаев за время путешествия от 1 до 8 нед. развивается 1 случай диареи путеше-

ственников (37,0–69,8%), но 13,0–30,2% путешественников указывают на 2 и более эпизодов диареи. Средняя продолжительность заболевания, как правило, не превышает 2-х дней, но может достигать до 90 дней [6, 7]. Данной патологии способствуют частые переезды людей, детский возраст (менее 10 лет), употребление воды и пищи с нарушением санитарно-гигиенических норм. Для неинфекционной диареи факторы риска ассоциируются с определяющими ее заболеваниями.

Этиология и патогенез

Основными причинами острой диареи являются инфекция и недостаточность питания. Острая диарея ассоциируется также с употреблением продуктов питания (морепродуктов), хранящихся в негигиенических условиях или загрязненных во время ирригации. Реже ее причиной выступают употребление продуктов или воды, содержащих избыточную концентрацию солей меди, этиленгликоль, производные бензола, острые формы язвенного колита, болезнь Крона, радиационные поражения кишечника и ятрогении (прием лекарственных препаратов, оперативные вмешательства). Возникновение острой диареи также возможно у предрасположенных к пищевой аллергии лиц при употреблении соответствующих продуктов.

Инфекционная диарея вызывается широким рядом бактерий, вирусов и паразитов, большинство из которых распространяется через загрязненную фекалиями воду. Инфекции наиболее распространены там, где имеется нехватка чистой воды для питья, приготовления пищи и личной гигиены. В развивающихся странах кишечные бактерии и паразиты служат более частой причиной развития диареи, чем вирусы, особенно в летние месяцы. В развивающихся странах любые формы *Escherichia (E.) coli* вызывают заболевание у детей, в то время как в развитых странах причиной возникновения

Таблица 1. Связь главных симптомов с причинами, вызывающими острую диарею. ЕНЕС (Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО). Острая диарея, 2008)

Симптомы	Причины диареи
Лихорадка	Встречается часто и связана с инвазивными патогенами
Кровавый стул	Инвазивные и цитокин-высвобождающие патогены. Подозрение на инфекцию ЕНЕС при отсутствии лейкоцитов в кале. Не связан с вирусами и энтеротоксин-высвобождающими бактериями
Рвота	Часто встречается при вирусной диарее и заболевании, вызванном попаданием в организм бактериальных токсинов (например, <i>Staphylococcus aureus</i>)

диареи чаще всего служит энтерогеморрагическая *E. coli* (ЕНЕС, включая *E. coli* O157:H7) [8]. *Campylobacter* превалирует у взрослых и является одной из наиболее частых изолируемых из фекалий бактерий у новорожденных и детей в развивающихся странах. В промышленных странах причиной острой диареи являются в основном вирусы с четко выраженным преобладанием в зимнее время (табл. 1).

Диарея при недостаточности питания особенно часто отмечается у детей. Каждый случай заболевания диареей, в свою очередь, усугубляет их недостаточность питания. В связи с этим она является одной из основных причин смерти среди детей в возрасте до 5 лет.

Механизм развития инфекционной диареи бактериальной природы, как правило, включает выработку энтеротоксина (холерный вибрион, энтеротоксинообразующие кишечные палочки, клостридии), повышающего активность аденилатциклазы. Это ведет к накоплению внутри эпителиоцитов кишечника циклического аденозинмонофосфата. Последний стимулирует секрецию воды и электролитов энтероцитами. Другой механизм диареи связан с непосредственным повреждением эпителиоцитов СО кишечника инфекционными агентами (вирусы, простейшие, шигеллы, энтероинвазивные штаммы кишечной палочки, сальмонеллы). Хроническая диарея чаще имеет неинфекционную природу.

Патогенез диареи реализуется при посредстве 4-х механизмов:

- нарушение кишечной секреции;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- нарушение транзита кишечного содержимого;
- повышение кишечной экссудации.

Преобладание того или иного механизма определяет характер диареи. Выделяют экссудативную, осмотическую, секреторную и моторную диарею.

Причинами **экссудативной диареи** выступают бактериальные (энтеротоксины *Shigella*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium*, *Campylobacter*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Yersinia*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis*, *Strongyloides stercoralis*), воспалительные (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит, радиационный колит, микроскопический колит, дивертикулит), злокачественные (новообразования кишечника) и ишемические заболевания кишечника. Экссудативная диарея сопровождается повреждением эпителия, формированием язв, крипт-абсцессов. При экссудативной диарее стул жидкий, часто с примесью крови и гноя.

Осмотическая диарея характерна для заболеваний, обусловленных дефектом ферментов кишечника (первичная, вторичная ферментопатии: лактазная недостаточность, целиакия), функциональной недостаточностью желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящей системы. Она возникает при анатомических повреждениях кишечника: пострезекционных и сосудистых заболеваниях пищеварительного тракта, иммунных заболеваниях, лекарственных повреждениях (лекарственная мальабсорбция, вызванная приемом маннитола, сорбитола, лактулозы, пектинов, антрахинонов, антимиетаболи-

тов, цитостатиков, желчных кислот). При осмотической диарее отмечается скопление в просвете кишки неусваиваемых осмотически активных растворимых углеводов, подвергающихся бактериальной ферментации с образованием летучих жирных и молочной кислот. При осмотической диарее стул обильный (полифекалия), может содержать большое количество остатков полупереваренной пищи (стеаторея, креаторея).

Секреторная диарея обусловлена действием токсинов (энтеротоксины *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*), различных вирусов (аденовирусы, коронавирусы и др.), апудомами (випома, синдромы Вернера–Моррисона, Золлингера–Эллисона, серотонинома, соматостатинома и др.). Секреторная диарея ассоциирована с медикаментозной диареей на фоне приема слабительных средств (бисакодил, лактулоза, фенолфталеин, касторовое масло). Ее патогенез связан с патологической секрецией жидкости в кишечник вследствие избыточной секреции Cl⁻, мальабсорбции Na⁺, K⁺. При секреторной диарее стул безболезненный, обильный, водянистый (более 1 л).

Моторная диарея – характерный симптом при:

- эндокринной патологии (гипертиреоз, медуллярный рак щитовидной железы, аденома С-клеток щитовидной железы, карциноидный синдром);
- висцеральной невропатии (ваготомия, симпатэктомия, диабетическая невропатия, амилоидная невропатия, склеродермия);
- заболеваниях головного и спинного мозга (опухоль, сирингомиелия, боковой амиотрофический склероз, сухотка спинного мозга);
- анатомических повреждениях, связанных с заболеваниями или операциями на органах ЖКТ;
- функциональных заболеваниях (демпинг-синдром, синдром короткой кишки, синдром раздраженного кишечника, системный склероз);
- медикаментозном воздействии при приеме антацидов, содержащих MgSO₄, PO₄²⁻, холиномиметических средств. При моторной диарее стул умеренный, объем фекалий может достигать до 500 мл/сут с наличием в них непереваренных остатков.

Классификация

По МКБ-10 выделяют: A09. Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения; K52.9. Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный.

Диарею подразделяют на острую (менее 2-х нед.), персистирующую (от 2-х до 4-х нед.) и хроническую (более 4-х нед.). Во всех случаях диарея чаще всего не самостоятельное заболевание, а симптом другой патологии, характеризующейся как нозологическая форма.

Принято выделять 4 клинических формы диареи, каждая из которых отражает лежащую в ее основе патологию и измененное физиологическое состояние [9]:

- **острая водянистая диарея** (включая холеру), длящаяся несколько часов или дней: основная

опасность – обезвоживание; также отмечается снижение веса, если прекращается кормление;

- **острая кровавистая диарея**, именуемая дизентерией: основная опасность связана с нарушением слизистой кишечника, сепсисом и недостаточностью питания; к другим возможным осложнениям относятся и обезвоживание;
- **рефрактерная диарея**, длящаяся 14 дней или более: основные опасности – недостаточность питания и тяжелая инфекция без вовлечения ЖКТ; не исключены и случаи обезвоживания;
- **диарея на фоне недостаточности питания в тяжелой форме** (кахексия или квашиоркор): основная опасность ассоциируется с тяжелой системной инфекцией, обезвоживанием, сердечной недостаточностью, а также недостаточностью витаминов и микроэлементов.

Примерная формулировка диагноза

1. Ротавирусный гастроэнтерит, тяжелое течение. Гиповолемический шок II степени.
2. Синдром раздраженного кишечника с диареей.
3. Постхолецистэктомический синдром. Холецистэктомия (в 2010 г.). Хологгенная диарея.
4. Дискинезия желчевыводящих путей. Хологгенная диарея.

Клиника и диагностика

Характеристика частоты актов дефекации, объема и внешнего вида каловых масс, наличия и степени обезвоживания, сопутствующих диарее симптомов позволяет в каждом конкретном случае с учетом значительно-го числа различных причин предположить наличие того

Эпизоды диареи	Категории диареи
Острая диарея	Наличие 3-х или более эпизодов жидкого, водянистого стула за 1 сут
Персистирующая диарея	Эпизоды диареи, продолжающиеся более 14 дней
Дизентерия	Кровавая диарея, видимая примесь крови и слизи

или иного заболевания. Таким образом, у большинства больных с диареей диагноз может быть установлен на основании жалоб, анамнеза, физикального обследования, проктологического осмотра, макро- и микроскопического исследования кала (табл. 2).

Диагностика заболевания, вызвавшего диарею, начинается с тщательного сбора жалоб и анамнеза заболевания. **При этом врач должен получить следующую информацию:**

- частота дефекаций и объем стула на протяжении 1 сут,
- наличие тенезмов и дефекации в ночное время,
- связь диареи с болью в животе или метеоризмом,
- присутствие в кале патологических примесей,
- наличие похудения.

Тщательная оценка клиники заболевания помогает разграничить между собой энтеральные и колитические поносы (табл. 3).

Особенности диагностики при различных типах диареи

Существуют 3 степени дегидратации:

1. Ранняя дегидратация – не имеет признаков или симптомов.
2. Умеренная дегидратация:
 - жажда;
 - беспокойное поведение и раздражительность;
 - снижение эластичности кожи;
 - запавшие глаза.
3. Тяжелая дегидратация:
 - симптомы становятся более тяжелыми;
 - шок, спутанность сознания, отсутствие мочевыделения, холодные и мокрые конечности, учащенный и слабый пульс, низкое или неопределяемое кровяное давление и бледность кожи.

Особенности диагностики осмотической диареи. Осмотическая диарея сопровождается выделением большого объема водянистого стула, как правило, без патологических примесей. Причинами осмотической диареи являются прием плохо всасываемых катионов (например, магния), анионов (например, сульфата), высокоатомных спиртов (например, сорбитола) и недостаточная всасываемость углеводов (например, лактозы при недостаточности лактазы). Для диагностики осмотической диареи существенное значение имеет определение pH кала, которое, как правило, изменяется.

Признаки	Энтеральные поносы	Поносы, связанные с поражением толстой кишки
Частота стула	1–3 р./сут	От 3 до 10 р./сут и более
Объем стула	Увеличен	Обычно небольшой
Консистенция стула	Водянистый, пенистый	Кашицеобразный со слизью
Примесь крови в кале	Нет	Часто (при органических поражениях)
Лейкоциты в кале	Нет	Положительный результат теста при колитах
Потеря массы тела	Выражена	Возможна (при органических поражениях)
Обезвоживание	Возможно	Редко
Боли в животе	В верхней половине	В нижних отделах живота или околопупочной области
Тенезмы	Нет	Часто
Императивные позывы на дефекацию	Нет	Возможны

Особенности диагностики секреторной диареи.

Обследование больного с секреторной диареей существенно затягивается, т. к. данный вид диареи обуславливается многими причинами. Инфекцию (редкая причина) исключают путем посева и микроскопии кала на яйца гельминтов. Злоупотребление слабительными, усиливающими моторику кишечника, исключают с помощью исследования их содержания в моче и кале. Анатомические дефекты и внутренние свищи кишечника выявляют при рентгенографии тонкой кишки и компьютерной томографии брюшной полости и таза. Иногда в постановке диагноза определяющим является выполнение эндоскопии верхних отделов ЖКТ с взятием биопсии из дистального отдела двенадцатиперстной или тощей кишки (целиакия, лямблиоз, болезнь Уиппла). При исключении указанных причин секреторной диареи выполняют исследование системы иммунитета (иммунодефицит), диагностику гипертиреоза и недостаточности надпочечников.

В плане диагностики диареи с жирным калом имеет значение определение недостаточности экскреторной функции поджелудочной железы. Значимое клиническое улучшение на фоне приема панкреатических ферментов позволяет поставить окончательный диагноз. Нарушение всасываемости желчных кислот чаще сопровождается секреторной диареей, в редких случаях – жирной диареей. В этом случае определение в кале высокого содержания желчных кислот служит подтверждением диагноза. Избыточный рост бактерий исключается посредством бактериологического анализа кала. Для подтверждения диагноза, например, целиакии, болезни Уиппла, может быть использована биопсия СО тонкой кишки с последующим ее морфологическим исследованием.

С учетом возможного спектра заболеваний, способных сопровождаться воспалительной диареей, базисными методами их диагностики являются сигмоскопия и колоноскопия с визуальной оценкой СО толстой кишки, ее биопсией и морфологическим исследованием. Для диагностики причин воспалительной диареи используются также компьютерная томография, рентгенография тонкой кишки, бактериологическое исследование кала.

Причину диареи невозможно установить в 25% случаев даже при углубленном обследовании больного. Тем не менее врач должен знать, что течение идиопатической секреторной диареи – в целом благоприятное. Как правило, диарея начинается внезапно, вначале сопровождается снижением массы тела, излечивается в течение 1–2 лет и более не рецидивирует. Таких пациентов рекомендуется лечить симптоматически, а не повторять обследования.

Дифференциальная диагностика

В клинических условиях дифференциальная диагностика начинается с клиники, анамнеза и характеристики кала по Бристольской шкале, которая дает возможность верифицировать характер стула. Лабораторное тестирование консистенции стула дополняет диагноз, но его результаты носят отсроченный характер. Наличие острого поноса с признаками интоксикации наиболее вероятно связано с инфекционным фактором. Хрониче-

ский понос в гораздо меньшей степени обусловлен инфекцией. Временная его характеристика позволяет с довольно высокой вероятностью исключить инфекционную природу диареи спустя 1 мес., но не дает возможность в более ранние сроки определить участие данного фактора в генезе диарейного синдрома.

Помимо классификации диареи по продолжительности определенное значение в постановке диагноза имеют патофизиология и характеристика стула (водянистый, жирный или с признаками воспаления). В этой связи тщательный анализ истории болезни остается важной частью оценки состояния пациента с поносом. Инструментальные методы исследования (рентгенологические и эндоскопические с биопсией тонкой и толстой кишок) являются ключевыми в диагностическом поиске причины диареи. В последние годы диагностика причины диареи улучшается при использовании эндомикроскопии и молекулярных методов исследования. Особое значение приобретает изучение роли микрофлоры кишечника в формировании той или иной патологии [11]. Серологические тесты имеют четко определенную роль в диагностике целиакии, но менее очерченную в верификации аутоиммунных и воспалительных заболеваний кишечника. Количественное определение пептидных гормонов в крови и ткани кишечника позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать апудомы, но не может использоваться как скрининг. Дыхательные тесты для оценки всасывания углеводов, наличия бактериального дисбактериоза тонкой кишки и нарушений кишечного транзита имеют ограниченные технические возможности, которые уменьшают их чувствительность и специфичность. Аналогичным образом используемые методы оценки всасывания желчных кислот имеют ограниченную информативность.

Показания к госпитализации:

- признаки обезвоживания;
- изменение ментального статуса;
- молодой возраст (<6 мес. или <8 кг веса);
- в анамнезе – преждевременные роды, хронические или сопутствующие заболевания;
- лихорадка >38°C у новорожденных до 3 мес. или >39°C у детей в возрасте 3–36 мес.;
- видимая кровь в стуле;
- диарея с высокой частотой стула, включая большие объемы выделяемого кала;
- персистирующая рвота, тяжелое обезвоживание, персистирующая лихорадка;
- субоптимальный ответ на оральную регидратационную терапию или невозможность ее назначения;
- отсутствие улучшения состояния в течение 48 ч (усиление симптомов);
- общее ухудшение состояния.

Тактика ведения больного с острой диареей

Задачи лечения:

- профилактика обезвоживания, если нет его признаков;
- лечение обезвоживания при наличии такового;

- профилактика алиментарного нарушения путем кормления в период и после диареи;
- уменьшение продолжительности и тяжести диареи и частоты возникновения эпизодов в будущем за счет обогащения рациона питания цинком [9].

Питание больного с диареей должно соответствовать его возрасту вне зависимости от приема жидкости, входящей в состав оральных регидратационных растворов или используемой в поддерживающих целях. Для новорожденных требуется более частое кормление грудью или питательными смесями. В применении специальных растворов нет необходимости. Дети постарше должны получать, соответственно, большее количество жидкости. Питание рекомендуется не обильное, частое – 6 раз в день. Пища должна быть максимально энергетически емкой и содержать достаточное количество микроэлементов (зерновые, мясо, фрукты и овощи). Увеличение приема энергетически богатой пищи достигается после эпизода диареи. Добавление к лечению сульфата цинка (2 мг/сут в течение 10–14 дней) уменьшает частоту диареи на 2–3 мес. и помогает снизить уровень смертности среди детей с персистирующей диареей. Этот метод дополнительной терапии рекомендован ВОЗ [12]. Все дети с персистирующей диареей должны также получать дополнительно мультивитамины и минералы ежедневно в течение 2 нед. Терапия включает по меньшей мере ежедневный 2-кратный прием фолата, витамина А, цинка, магния и меди (ВОЗ, 2005).

Больные с диареей должны получать пробиотики, содержащие *Lactobacillus GG* (ATCC 53103), которые продемонстрировали эффективность у человека. Контролируемые клинические интервенционные исследования и метаанализы подтверждают пользу использования специфических пробиотических штаммов и продуктов в лечении и профилактике ротавирусной инфекции у новорожденных. Тем не менее все их эффекты штаммов-зависимы и требуют подтверждения эффективности каждого штамма в клинических исследованиях. Экстраполяция результатов даже близких штаммов невозможна, имеются сообщения о совершенно различных эффектах применения. Известно, что *Lactobacillus* может индуцировать иммунный ответ [13, 14]. Лактобактерии обладают защитным действием, регулируя активность гена хемокинов и цитокинов [15–17]. Кроме того, лактобактерии обладают свойством поддержания целостности мембраны клеток [17–21].

Заслуживают внимание кокрановские работы по оценке использования пробиотиков в терапии диарейного синдрома. 2 автора, независимо друг от друга, провели поиск в PubMed (с 1966 по 2013 г.), и представили данные о распространенности инфекции *Clostridium difficile* и развитии неблагоприятных событий, связанных с антибиотико-ассоциированной диареей (ААД) и продолжительностью пребывания в стационаре. Исходы заболевания вычислялись на основании относительного риска и соответствовали 95%. Для группы пробиотиков авторы рассчитывали эффекты с помощью коэффициента учета событий с частотой 1,5:1, 2:1, 3:1 и 5:1. Чтобы исключить малейшие погрешности из-за неодно-

родности групп, была дана оценка видов пробиотических препаратов, их доза для взрослого и детского населения и риск систематической ошибки. В целом качество доказательств, подтверждающих каждый исход, было оценено с помощью класса критериев. В общей сложности проанализировано 1871 исследование с 4492 участниками. Полный анализ оценки эффективности пробиотиков в терапии ААД удалось оценить у 4213 пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия пробиотиками значительно снизила неблагоприятный исход – на 64% [22].

Многоцентровые рандомизированные исследования, включая одно слепое, были выполнены у госпитализированных детей с острым гастроэнтеритом продолжительностью 12–72 ч. Дети получали традиционную терапию, с пробиотиками *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 в течение 5 дней или без них. Первичной конечной точкой оценки терапевтического воздействия были продолжительность диареи и вторичные исходы (число дней госпитализации и процентная доля детей с диареей после каждого дня лечения). У 64 детей, получающих *Lactobacillus reuteri*, продолжительность диареи через 24 ч значительно уменьшилась ($p < 0,001$); через 24 и 48 ч у 50% детей, получающих пробиотик, диарея купировалась против 5% ($p < 0,001$) в контрольной группе. Применение данного препарата значительно уменьшило сроки госпитализации ($4,31 \pm 1,3$ дня по сравнению с $5,46 \pm 1,77$, $p < 0,001$) [14].

Кокрановские исследования свидетельствуют о том, что применение пробиотиков, содержащих в основном лакто- и бифидофлору, позволяет значительно уменьшить вероятность развития ААД. При этом полученный эффект носит дозозависимый характер. Высокие дозы пробиотиков примерно в 3 раза уменьшают вероятность развития ААД (8% по сравнению с 22% в контрольной группе при 1474 участниках; ОР 0,40; 95% ДИ 0,29–0,55) [16].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли пробиотиков, содержащих лакто- и бифидофлору, в терапии диареи. Наиболее привлекательным препаратом в этом плане выступает **Линекс**[®]. Одна капсула препарата содержит не менее $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий – *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium infantis*, а также аэробные микроорганизмы – *Enterococcus faecium*. Перечисленные виды микроорганизмов относятся к нормальной микрофлоре ЖКТ. Ацидофильные лактобактерии и бифидобактерии продуцируют молочную кислоту и в меньших количествах – уксусную и пропионовую кислоты, снижая тем самым pH кишечника и создавая неблагоприятные условия для развития патогенных и условно-патогенных бактерий. Бифидобактерии и лактобактерии, являясь частью пристеночной микрофлоры, защищают СО ЖКТ и препятствуют адгезии патогенных микроорганизмов. *Enterococcus faecium* поддерживает и регулирует физиологическое равновесие кишечной микрофлоры и верхних отделов кишечника. Сочетание 3-х компонентов: 2-х анаэробных микроорганизмов и 1-го аэробного позволяет существенно увеличить эффективность препарата [12, 13].



ОСТАНАВЛИВАЯ ДИАРЕЮ, ПОЗАБОТЬТЕСЬ О МИКРОФЛОРЕ



Реклама

Рег. номер: ПП N012084/01



* Швейцарский подход к качеству



**ПРИ ДИАРЕЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ
КУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ¹**

ПОРЯДОК НАЧИНАЕТСЯ ИЗНУТРИ
Содержит комплекс полезных бактерий^{2,3}

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
ЗАО «Сандоз». Тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

 **SANDOZ**
a Novartis company

* Компания «Новartis». ¹ГЭОТАР-Медиа, 2012 г., с 297-298. Содержит комплекс полезных бактерий. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Линекс.® ³«Фарматека» 2007, № 6, С. 18-25. Линекс®. Капсулы для приема внутрь. Показания к применению: лечение и профилактика дисбактериозов. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата или молочным продуктам.

ЛИНЕКС®, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение и профилактика дисбактериозов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к компонентам препарата или молочным продуктам. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: Применение препарата Линекс® при беременности и в период лактации считается безопасным. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Возможно возникновение реакций гиперчувствительности. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Не следует запивать Линекс® горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом перед приемом препарата, если у Вас: температура тела выше 38° С, следы крови или слизи в стуле, диарея длится более двух дней и сопровождается острыми болями в животе, обезвоживанием и потерей веса, хронические заболевания, сахарный диабет, СПИД.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

RU1402178616

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что включение лакто- и бифидосодержащих пробиотиков, а также препаратов, содержащих сахаромикеты, в стартовую терапию острой кишечной инфекции у детей, страдающих ААД, оказывает положительное влияние на показатели количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, способствуя ее полному восстановлению у 12,6% и улучшению у 60,5% больных. Наибольшими клинико-лабораторной эффективностью и безопасностью при вирусной этиологии острой диареи, а также при распространенном поражении ЖКТ обладает Линекс®. При распространенном поражении ЖКТ, а также предполагаемой вирусной этиологии заболевания показано назначение препарата Линекс® с первых дней кишечной инфекции (курсом не менее 2 нед.). Применение препарата заметно сокращает сроки выздоровления, улучшает прогноз и исход заболевания, уменьшает риск и длительность обострения фоновой аллергической патологии и выраженность микробиологических нарушений кишечника [23].

Классическая модель терапии острой диареи включает в себя следующие элементы:

- При нетяжелой диарее регидратация может проводиться в домашних условиях с помощью раствора оральных регидратационных солей, который представляет собой смесь чистой воды, соли и сахара. Указанный раствор впитывается в тонком кишечнике и замещает воду и электролиты, выведенные из организма с фекалиями. При тяжелых проявлениях диареи (острая дегидратация или шоковое состояние) регидратация достигается через в/в введение жидкости.
- Добавки цинка уменьшают продолжительность диареи на 25% и приводят к уменьшению объема стула на 30%.
- Назначают пищевые продукты, богатые питательными веществами.
- Консультирование с узкими специалистами при наличии у больного стойкой диареей, крови в стуле или при появлении признаков дегидратации на фоне традиционной терапии диареи.

Тактика ведения больного с хронической диареей определяется спецификой нозологической формы, обусловившей развитие поноса.

Лечение

В связи с тем, что диарея является проявлением основного заболевания, для адекватного проведения патогенетического и этиологического лечения требуется нозологическая диагностика. После завершения обследования, которое может занимать 1–2 нед., и определения окончательного диагноза осуществляется терапия основного заболевания.

Этиотропная (специфическая) терапия подразумевает назначение антимикробных средств. Антибактериальная терапия назначается при брюшном тифе и паратифах, дизентерии, псевдомембранозном колите, тяжелой форме диареи путешественников, кампилобактериозе (тяжелый энтероколит с кровавым поносом и сепсисом). Антимикробная терапия показана при кишечных инфекциях, передающихся половым путем (гонококковый проктит, герпес, сифилис, амебиаз, хламидийный проктит и венерическая лимфогранулема) (табл. 4).

Патогенетическое лечение проводится при диарее, обусловленной гормонально-активными опухолями при невозможности их радикального удаления, а также при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Для лечения воспалительных заболеваний кишечника назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин, сульфасалазин), глюкокортикостероидные препараты (преднизолон, будесонид), цитостатики (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) и блокаторы фактора некротизирующего опухоли- α (инфликсимаб). Для лечения диареи, связанной с гиперпродукцией ряда гормонов гормонально-активными опухолями (гастронома, ВИПома, карциноидный синдром и т. д.), препаратом выбора является соматостатин – октреотид 50–250 мкг 3 р./сут подкожно. В настоящее время для лечения нейроэндокринных опухолей (апудомы) используются радионуклидная терапия октреотидом ($^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$), сочетание октреотида с интерфероном. Для лечения злокачественных апудом назначается химиотерапия: стрептозоцин, эпирубицин, доксорубицин, хлорозотоцин, фторурацил.

Таблица 4. Антимикробные препараты для лечения специфических причин диареи (Практические рекомендации ВГО. Острая диарея, 2008)

Причины диареи				
Холера	Шигеллиоз	Амебиаз	Гiardiaz	Кампилобактер
Препараты первого выбора: Доксициклин: взрослые: 300 мг однократно или тетрациклин: взрослые: 500 мг 4 р./сут в течение 3 дней	Препараты первого выбора: Ципрофлоксацин: дети: 15 мг/кг 2 р./сут в течение 3 дней; взрослые: 500 мг 2 р./сут в течение 3 дней	Метронидазол: дети: 10 мг/кг 3 р./сут в течение 5 дней; взрослые: 750 мг 3 р./сут в течение 5 дней*, 10 дней при тяжелой форме	Метронидазол*: дети: 5 мг/кг 3 р./сут в течение 5 дней; взрослые: 250 мг 3 р./сут в течение 5 дней	Азитромицин
Альтернатива: Азитромицин или ципрофлоксацин	Альтернатива: Пивмециллин: дети: 20 мг/кг 4 р./сут в течение 5 дней; взрослые: 400 мг 4 р./сут	–	–	–

* – Может однократно применяться тинидазол (50 мг/кг орально; максимальная доза – 2 г).
Орнидазол применяется в соответствии с рекомендациями изготовителя

Симптоматическое лечение

- Антидиарейные средства (опиаты – лоперамид 2–4 мг 4 р./сут, кодеин – 15–60 мг 4 р./сут и т. д.; адсорбенты, связывающие желчные кислоты, – колестирамин 4 г 1–4 р./сут при диарее, индуцированной желчными кислотами).

- Вяжущие, обволакивающие средства (смектит диоктаэдрический, аттапулгит и др.) с целью абсорбции избыточного количества газов, бактериальных токсинов, желчных кислот. Вяжущие, обволакивающие средства (диосмектит) способствуют образованию слизи, уменьшают объем кишечного содержимого и, как следствие этого, индуцируют формирование стула у пациентов с острой и хронической диареей.

- Сорбенты (лигнин гидролизный по 1 ст. ложке 3 р./сут, кремния диоксид коллоидный и др.) в целях уменьшения интоксикации.

- Кристаллоидные растворы для пероральной регидратации при выраженной диарее. При необходимости (выраженная рвота, невозможность глотать) коррекция водно-электролитного обмена достигается в/в вливанием 20 мл калия и магния аспарагината и 10 мл 10% раствора кальция глюконата на 250 мл 5% раствора глюкозы. В целях уменьшения рвоты и диспепсических нарушений можно использовать метоклопрамид (блокатор дофаминовых рецепторов) по 10 мг 1–3 р./сут.

- Пробиотики (Линекс® – новорожденные и дети до 2 лет: по 1 капсуле 3 р./сут; дети от 2 до 12 лет: по 1–2 капсулы 3 р./сут; взрослые и подростки старше 12 лет: по 2 капсулы 3 р./сут).

- Панкреатические ферменты, не содержащие желчных кислот (панкреатин, *aspergillus oryzae* препарат), при диарее, обусловленной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Прогноз диареи определяется течением заболевания, обусловившим его появление.

Профилактика. Основные меры профилактики диареи включают следующие: доступ к безопасной питьевой воде, улучшенные средства санитарии, мытье рук с мылом, исключительно грудное вскармливание ребенка в течение первых 6 мес. жизни, надлежащую личную гигиену и гигиену пищевых продуктов, санитарное просвещение относительно путей распространения инфекций, вакцинацию против ротавирусной инфекции.

RU1406216222

Литература

1. World Health Organization (WHO). World Health statistic 2008 Geneva. WHO, 2008. [Электронный ресурс] Режим доступа <http://www.who.int/whososwhostat2008/en/index.html>.
2. Fischer T.K., Viboud C., Parashar U., Malek M., Steiner C., Glass R. et al. Hospitalizations and de-

aths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003 // *J Infect Dis.* 2007. Vol. 195. P. 1117–1125.

3. Payne D.C., Staat M.A., Edwards K.M., Szilagyi P.G., Gentsch J.R., Stockman L.J. et al. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States // *Pediatr.* 2008. Vol. 122. P. 1235–1243.

4. Лечение диарей. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ, 2006.

5. Soonawala D., Wot J., Visser L. Inconvenience due to travelers' diarrhea: a prospective follow-up study // *BMC Infect Dis.* 2011. Vol. 11. P. 322–332.

6. Bandres J., Mathewson J., Ericsson C., Dupont H.L. Trimethoprim/sulfamethoxazole remains active against enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Shigella* species in Guadalajara, Mexico // *Am J Med Sci.* 1992. Vol. 303. P. 289–291.

7. Johnson P.C., Ericsson C.D., Morgan D.R., Dupont H.L., Cabada F.J. Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of traveler's diarrhea nor oxacin // *Antimicrob Agents Chemother.* 1986. Vol. 30. P. 671–674.

8. Alborzi A., Aelami M.H., Astaneh B., Pourabbas B., Farshad S., Kalani M., Nasiri J., Rashidi M. Is *Escherichia coli* O157:H7 a common pathogen in children with bloody diarrhea in Shiraz, Iran? // *Turk J Pediatr.* 2008 Jul-Aug. Vol. 50 (4). P. 349–353.

9. Diarrhoea Treatment Guidelines (including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation) for Clinic-Based Healthcare Workers. MOST, WHO, UNICEF, IZiNGC. 2005 (http://www.who.int/child-adolescent-health/Emergencies/Diarrhoea_guidelines.pdf).

10. Ивашкин В.Т., Шетулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 164 с.

11. Schiller L.R., Pardi D.S., Spiller R., Semrad C.E., Surawicz C.M., Giannella R.A., Krejs G.J., Fartling M.J., Sellin J.H. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis // *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan. Vol. 29 (1). P. 6–25. doi: 10.1111/jgh.12392.

12. ВОЗ. Диарея. Информационный бюллетень № 330. Опубликовано 6 июня 2013.

13. Zhou M., Yu H., Yin X., Sabour P.M., Chen W., Gong J. *Lactobacillus zeae* Protects *Caenorhabditis elegans* from Enterotoxigenic *Escherichia coli*-Caused Death by Inhibiting Enterotoxin Gene Expression of the Pathogen // *PLoS One.* 2014 Feb 18. Vol. 9 (2):e89004. doi: 10.1371/journal.pone.0089004. eCollection 2014.

14. Dinleyici E.C., Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acutediarrhoea in hospitalised children // *Acta Paediatr.* 2014 Mar 3. doi: 10.1111/apa.12617. [Epub ahead of print].

15. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J.Z. Goldenberg [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. Iss. 5. Art. No.: CD006095.

16. Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9. (11):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub3.

17. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Эффективность современных пробиотиков в терапии острых кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // *Инфекционные болезни.* 2013. Т. 11. № 3. С. 27–34.

18. Diarrhoea Treatment Guidelines (including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation) for Clinic-Based Healthcare Workers. MOST, WHO, UNICEF, IZiNGC. 2005 (http://www.who.int/child-adolescent-health/Emergencies/Diarrhoea_guidelines.pdf).

19. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Факина С.А., Калинина С.М., Суворов А.Н. Современные диагностика и лечение лямблиоза у детей // *Consilium medicum. Педиатрия (приложение).* 2010. № 1. С. 18–22.

20. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника у взрослых. КМК Scientific Press. М., 2003. С. 220.

21. Zhou M., Yu H., Yin X., Sabour P.M., Chen W., Gong J. *Lactobacillus zeae* Protects *Caenorhabditis elegans* from Enterotoxigenic *Escherichia coli*-Caused Death by Inhibiting Enterotoxin Gene Expression of the Pathogen // *PLoS One.* 2014 Feb 18. Vol. 9 (2). e89004. doi: 10.1371/journal.pone.0089004. eCollection 2014.

22. Goldenberg J., Ma S.S., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., Guyatt G.H., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31. Vol. 5.CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub3.

23. Захаренко С.М. Антибиотики и пробиотики в профилактике и терапии диареей путешественников // *Инфекционные болезни.* 2012. Т. 10. № 2. С. 61–69.

Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя (реферат)

В самом начале терапевтического применения в 1970-х гг. урсодезоксихолевая кислота (УДХК, UDCA) как более эффективный и безопасный преемник хенодесоксихолевой кислоты применялась для растворения рентггенегативных конкрементов и билиарного сладжа у пациентов с малосимптомным течением желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Несмотря на то, что эффективность такого перорального литолиза в течение нескольких десятилетий так и не смогла превысить 40–60%, терапия УДХК в сравнении с лечением хенодесоксихолевой кислотой оказалась беспрецедентно безопасной. Высокая эффективность и безопасность холеретического действия уже через 10 лет привели к началу применения УДХК при холестатических заболеваниях: хроническом активном гепатите с синдромом холестаза [Leuschner U. et al., 1985] и первичном билиарном циррозе (ПБЦ) печени [Fisher M. et al., 1986; Poupon R. et al., 1987]. Эти исследования впервые продемонстрировали улучшение клинических симптомов и биохимических маркеров при холестатических заболеваниях печени и положили начало многочисленным исследованиям УДХК, в которых были установлены механизмы плейотропного действия этой гидрофильной желчной кислоты.

Сегодня доказано, что УДХК – конкурентный ингибитор основных хенодесоксихолевой и дезоксихолевой (DCA) желчных кислот на всех уровнях их физиологического действия: молекулярном, клеточном, тканевом и системном. Благодаря существенному вытеснению гидрофобных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции УДХК уменьшает их потенциальную токсичность для гепатоцитов, эпителия желчных канальцев и слизистой оболочки желудка, стимулирует бикарбонатный холерез, увеличивает текучесть и снижает литогенность желчи, улучшает обмен холестерина. УДХК оказывает системное глюкокортикоидоподобное, противовоспалительное, иммуносупрессивное и опосредованное антифибротическое действие. Вышеперечисленные эффекты и относительная безопасность применения в низких дозах в течение многих лет позволяли считать УДХК препаратом выбора для лечения ПБЦ. Действительно, ПБЦ – второе основное показание к терапии УДХК, одобренное регуляторными органами в большинстве стран мира. Однако результаты новейших экспериментальных и недавно завершившихся постмаркетинговых исследований заставляют пересмотреть критерии для назначения терапии УДХК.

По мнению авторов Кохрановского обзора [Rudic J.S. et al., 2012], терапия УДХК, возможно, и замедляет гистологическое прогрессирование ПБЦ, но, наряду с несомненным улучшением симптомов холестаза, не влияет на степень фиброза и не улучшает исходы ПБЦ: не снижает смертность, потребность в трансплантации печени, частоту варикозных кровотечений. Близкие данные в отношении эффективности получены в метаанализе G. Poropat et al. (2011) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). По данным E.M. Kuiper et al. (2010), почти у 30% пациентов с ПБЦ развивается ухудшение в начале лечения или резистентность к терапии, а при продолжении лечения у 9% резистентных больных в течение 10 лет и у 20% через 15 лет развивается рак печени. У больных с ПСХ также впервые показана небезопасность увеличения дозы УДХК до 30 мг/кг/сут, что приводит к удвоению частоты варикозных кровотечений, летальности и потребности в трансплантации печени, а также к увеличению частоты колоректального рака [Rudolph G., 2010]. В фокусе проблемы безопасности длительной терапии УДХК также находятся новые данные о ее возможной цитотоксичности и способности влиять на метаболизм лекарств через индукцию целого набора CYP450: 3A, 2E1, 2B1/2, 1A2 и 1A1, 4A и MDR 3. Очевидно, что новые данные о безопасности УДХК требуют дополнительного изучения в РКИ. Сегодня требуется более взвешенное отношение к целесообразности применения и дозирования УДХК не только при холестатических заболеваниях печени, но и в «особых» группах пациентов, а также по показаниям, при которых эффективность УДХК не была подтверждена в исследованиях с высокой доказательностью: при доброкачественном холестазе у беременных, холестатических заболеваниях у детей, муковисцидозе, длительной профилактике холелитиаза, неалкогольном стетогепатите и алкогольном циррозе печени. С другой стороны, эффективность УДХК как антимаболита и средства, блокирующего пролиферацию, также требует более глубокого изучения по совершенно новым показаниям при трансплантации печени и терапии злокачественных новообразований. Публикуемый ниже обзор M.A. Kotb (2012) аккумулирует данные о безопасности и перспективах терапевтического применения УДХК, этого многообещающего препарата при заболеваниях печени, и будет полезен клиницистам, ориентирующимся на стандарты «качественной медицинской практики».

**К.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (зав. – профессор А.Л. Верткин)
Е.И. Вовк**

Введение

UDCA – нормальная составляющая желчи (около 3% общего пула желчных кислот человека [2]), представляет собой гидрофильную желчную кислоту, эпитимер хенодезоксихолевой кислоты. Впервые была обнаружена в желчи гималайского медведя [1, 21–23].

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) разрешило применение UDCA для растворения камней в желчном пузыре и лечения первичного цирроза печени (primary biliary cirrhosis (PBC)). UDCA улучшает отток желчи, снижает индекс гидрофобности желчи и оказывает иммунодепрессивное действие [3–5].

UDCA не влияет на долговременную выживаемость и выживаемость без трансплантации печени, а также не замедляет течение PBC. Однако она снижает концентрацию общего билирубина сыворотки на 25%, активность аланинаминотрансферазы (ALT) – на 35%, аспаратаминотрансферазы (AST) – на 33%, щелочной фосфатазы – на 40% и γ -глутамилтранспептидазы – на 50%. Эти изменения не связаны с уменьшением кожного зуда, ощущения слабости, утомляемости. Данные об улучшении других параметров, кроме биохимических показателей крови (билирубина и ферментов печени), при PBC отсутствуют [3–5].

Кроме PBC UDCA испытывалась для лечения широкого круга заболеваний печени и других внутренних органов. Она не разрешена к применению у детей [6–9]. В ретроспективном исследовании на 734 пациентах детского возраста с врожденным гигантоклеточным гепатитом, недостаточностью желчных кислот и атрезией желчевыводящих путей у 144 детей (35,9%) из 401 пациента, получавшего UDCA, отмечено полное восстановление оттока желчи. Отсутствие положительного результата наблюдалось у 236 детей (58,8%). Из 333 пациентов контрольной группы полное восстановление оттока желчи наблюдалось у 218 детей (65,5%), отсутствие эффекта – у 30,3%. Таким образом, назначение UDCA при холестазах у детей и новорожденных почти удваивает частоту неудач при лечении и вызывает опасные осложнения, печеночную недостаточность и повышенную смертность. В рассмотренном исследовании опытная и контрольная группы были однородны по возрасту, полу, характеру и тяжести заболевания [11, 12].

Имеющиеся данные указывают на то, что применение UDCA при холестазах у детей неэффективно и небезопасно, что потребовало прекращения использования этого препарата в случаях, которые выходят за рамки одобренного лицензией списка его применения, а также досрочного прекращения испытания препарата у детей, в т. ч. новорожденных детской больницы Каирского университета (Cairo University Children Hospitals), проводимого Верховным комитетом по медицинским препаратам (The Higher Committee For Medications) в ноябре 2010 г. При ПСХ UDCA в исследовании, проведенном в США, оказалась неэффективной в дозировках как 15 мг/кг/сут, так и 28–30 мг/кг/сут. Неэффективность и опасность препарата потребовали досрочного прекращения исследования. Отмечено увеличение смертности более

чем в 2 раза среди пациентов с варикозом вен и с необходимостью трансплантации печени по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$) [13]. У пациентов с ПСХ при лечении UDCA стеноз желчных путей без проведения трансплантации печени сопровождается повышением смертности, степень влияния воспалительных заболеваний кишечника у этих пациентов не выяснена [14].

По сообщению Rudolph et al. [15], при лечении UDCA ПСХ частота случаев колоректальной карциномы возрастает в первые 6 лет с последующим спадом.

Онкогенное действие UDCA отмечается не только при ПСХ. Так, у пациентов с PBC при лечении UDCA возрастает частота случаев гепатоцеллюлярной карциномы (hepatocellular carcinoma, HCC). Особенно высока частота HCC в группе пациентов, у которых лечение оказалось нерезультативным: через 10 лет HCC отмечена в 9%, а через 16 лет – в 20% случаев. В данном исследовании под нерезультативным лечением подразумевалось отсутствие нормализации сывороточного билирубина и альбумина через 1 год после начала применения UDCA или отклонение содержания билирубина от нормы за этот же период [16]. Эти показатели наблюдались почти у 40% всех пациентов, получавших UDCA [17, 18].

Проявления токсичности UDCA включают лихорадку, гепатит, холангит, синдром исчезновения желчных протоков, печеночную недостаточность, серозный понос, пневмонию, интерстициальную легочную болезнь, судороги и мутагенное действие [12, 13, 19, 20, 213]. Вероятность развития побочных явлений не зависит от степени воздействия UDCA на активность печеночных ферментов в крови или наличия признаков цирроза в биоптатах печени [12, 13].

Возможные молекулярные механизмы токсичности UDCA

UDCA может превращаться в токсичную литохолевую кислоту

Около 90% терапевтической дозы UDCA после перорального приема всасывается в тонком кишечнике. После всасывания она поступает по портальной вене в печень, где почти полностью всасывается гепатоцитами с последующей конъюгацией с глицином или таурином. Затем она поступает в желчь и выводится в двенадцатиперстную кишку. Ее концентрация в желчи, как и других желчных кислот, возрастает в желчном пузыре. Только очень небольшое количество UDCA поступает в общий кровоток и выводится с мочой. В плазме она связана с белками [24].

В печени и слизистой кишечника практически единственным путем метаболизма UDCA является конъюгация. Основным путем ее превращения кишечной микрофлорой является образование 7-кето-литохолевой или литохолевой кислот. Литохолевая кислота способствует холестазу, оказывающему неблагоприятное действие на печень вплоть до летального исхода вследствие печеночной недостаточности у пациентов с нарушением сульфирования. Литохолевая кислота вызывает разрывы ДНК, является сильным комутагеном, способствует клеточной трансформации, приводит к сегментному поражению

желчных протоков, печеночной недостаточности и, в конечном счете, к летальному исходу [25, 26]. В норме до 41% UDCA превращается в литохолевую кислоту в течение 2 ч инкубации *in vitro* [27] и до 100% *in vivo* в течение от 12 до 24 ч [28, 29]. При этом основной желчной кислотой в экскрементах пациентов, получающих UDCA, является литохолевая кислота. Время полувыведения UDCA сравнительно велико и составляет от 3,5 до 5,8 сут [30].

UDCA угнетает апоптоз, останавливает клеточную регенерацию и репарацию ДНК

Апоптоз играет ключевую роль в удалении поврежденных клеток, поддержании их необходимой численности и служит для элиминации миофибробластов [31–33].

Если объем повреждений ДНК превышает возможности репаративных систем по их устранению [34, 35], то клетки могут перейти в состояние покоя (обычно необратимо) [36–38], подвергнуться апоптозу (запрограммированная гибель клеток) или начать неконтролируемо делиться (опухолевое перерождение). При переходе к апоптозу на наружной поверхности мембраны клетки происходят экспрессия рецепторов тромбоспондина, отщепление остатков сиаловой кислоты и фосфатидилсерина, что служит сигналом для фагоцитирующих клеток о необходимости элиминации поврежденной клетки путем фагоцитоза [39].

UDCA может останавливать апоптоз [40, 41], причем ее действие не ограничивается печенью, будучи гидрофильной, она может распределяться по различным тканям. Механизм антиапоптотического действия UDCA включает подавление экспрессии гена p53, ингибирование циклина D1 [42] и каспазозависимый механизм [43]. UDCA также останавливает апоптоз непрямым путем, ингибируя проапоптотическое действие цитотоксичных желчных кислот, например дезоксихолевой (DCA). UDCA препятствует связыванию с ДНК активатора протеина-1 и снижает активность как регулируемой внеклеточными сигналами киназы (extracellular signal-regulated kinase, ERK), так и протеинкиназы Raf-1, стимулируемых воздействием DCA. DCA также активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), тогда как UDCA ингибирует его. Антиапоптотическое действие UDCA включает модуляцию сигнальных путей EGFR, Raf-1 и ERK [44]. Кроме того, она ингибирует вызванный DCA апоптоз в гепатоцитах и других типах клеток крыс *in vitro*, предохраняя мембраны митохондрий от повреждения, а также снижая содержание белка Вах и образование активных форм кислорода в митохондриях [45].

UDCA регулирует ацетилирование гистонов и способствует переходу клеток к пролиферации или состоянию покоя [46, 47]. Она может прекратить апоптоз даже на стадии экстернализации фосфатидилсерина (рис. 1) [48]. В присутствии UDCA гепатоциты не запускают каскад защитных реакций под действием цитотоксичных желчных кислот [49, 50]. Она также влияет на механизмы регуляции уровня гепатопротекторного цитокератина СК8 [51]. Антиапоптотическое действие UDCA проявляется как в гепатоцитах, так и в других типах клеток, она препятствует свя-

занным с апоптозом изменениям трансмембранного потенциала митохондрий и образованию активных форм кислорода в культурах клеток под действием 0,5% этанола, воздействуя на различные механизмы апоптоза [48]. Антиапоптотическое действие UDCA угнетает непрерывно действующий механизм, обеспечивающий непрерывное и своевременное обновление поврежденных клеток. Кроме того, UDCA нарушает процессы репарации ДНК с участием поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [19, 52].

В исследовании на модели фиброза печени у крыс было установлено, что максимум образования соединительной ткани и фибролитической активности связан с массивным апоптозом холангиоцитов и их фагоцитозом макрофагами *in vivo* [53]. Следует помнить, что ингибирование апоптоза, вызванного желчными кислотами, является фактором риска колоректальных опухолей. Угнетение апоптоза приводит к накоплению клеток с поврежденной ДНК, что связано с увеличением опасности онкологических заболеваний [40, 54].

UDCA ингибирует кофермент А

Еще один механизм нарушения клеточного метаболизма под действием UDCA обусловлен ингибированием зависящих от кофермента А стадий деградации холестерина и конъюгации желчных кислот [55]. Холесте-



рин необходим для формирования и поддержания гомеостаза клеточных мембран и регуляции текучести входящих в их состав липидов [56–58]. Холестерин является предшественником стероидных гормонов, в число которых входят, например, половые гормоны и гормоны надпочечников [59–61].

Кроме ингибирования синтеза холестерина UDCA нарушает ряд важных клеточных реакций на внешние раздражители, например, запускаемые циклическим аденозинмонофосфатом (сАМФ). Этот нуклеотид является вторичным мессенджером для сигнальных молекул, неспособных проникать через клеточные мембраны (глюкагон, адреналин), служащим для передачи сигнала внутренним структурам клетки. Он участвует в активации протеинкиназ, действию адреналина и глюкагона, регуляции проницаемости кальциевых каналов, метаболизме углеводов и липидов. UDCA специфически ингибирует синтез сАМФ, индуцируемый глюкагоном посредством киназы протеина С [62–64].

Влияние UDCA на транскрипцию

UDCA ингибирует активность многофункционального белка р53 [65, 66]. Этот белковый противоопухолевый фактор играет ключевую роль в элиминации поврежденных клеток, защищая организм от злокачественной трансформации [65–67].

Активация сигнального пути р53 происходит в ответ на большое число внешних и внутренних повреждающих воздействий путем стабилизации и активации р53 за счет ряда посттрансляционных модификаций [68–72].

UDCA ингибирует индукцию и стабилизацию р53 по каспазозависимому механизму. Кроме того, угнетение желчными кислотами апоптоза, вызванного белком р53, происходит вследствие нарушения его связывания с ДНК. UDCA также влияет на внутриклеточную локализацию р53 [65, 66].

DCA усиливает экспрессию р53 и проапоптотического фактора Вах в гепатоцитах. UDCA действует антагонистически. Так, под действием UDCA происходит уменьшение прироста числа Вах-положительных клеток, вызванного DCA. Механизм влияния UDCA на индуцированный DCA апоптоз состоит в подавлении экспрессии сигнальных молекул р53 и Вах [43, 65, 73, 74].

UDCA также ингибирует деградацию ядерного фактора каппа-В (NF-κВ) и его ингибитора [43]. NF-κВ представляет собой белковый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК. Он играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекции, опухолевой трансформации, а также в процессах формирования синапсов и памяти [75–77]. UDCA ингибирует NF-κВ путем взаимодействия с рецепторами глюкокортикоидов и регуляции зависимой от NF-κВ транскрипции ДНК [78].

Влияние UDCA на NF-κВ оказывает антипролиферативное действие и тем самым может тормозить злокачественный рост, ингибирование р53 дает проонкогенный эффект. Предполагается, что UDCA может иметь ценность при лечении онкологических и воспалительных заболеваний [79, 80]. При этом, однако, необходима тонкая регулировка ингибирования NF-κВ под дей-

ствием UDCA с учетом того, что она одновременно угнетает индукцию и стабилизацию р53. В частности, можно отметить, что усиление антиапоптотического действия р73, гомологичного р53 фактора, сопровождается снижением выживаемости при НСС [81].

Все желчные кислоты, за исключением UDCA, активируют сопряженную с «рецептором смерти», зависящую от фактора некроза опухолей (TNF) экспрессию лигандов рецептора 2 DR5 (TRAIL) по пути, зависимому от с-Jun N-терминальной киназы [82].

В настоящее время неизвестны детали механизма воздействия UDCA на транскрипцию. Ее влияние на протеинкиназу С в различных клетках и прямое угнетение пролиферации холангиоцитов в присутствии UDCA позволяют предположить, что она может найти применение в терапии опухолей [83–88].

В то же время UDCA усиливает вирулентность опухолей вследствие ее антиапоптотического действия, проявляющегося в ингибировании р53, взаимодействии с протеинкиназой С и ингибированием деградации NF-κВ [89, 90]. Роль UDCA в прогрессировании новообразований необычна и позволяет считать ее новым классом возможных противоопухолевых препаратов с мутагенными и генно-модифицирующими свойствами. Возможность практического применения UDCA в клинике для профилактики и лечения новообразований требует дальнейшего изучения.

UDCA взаимодействует по лигандзависимому механизму с ядерными рецепторами, регулирующими экспрессию генов. Происходящие при этом конформационные изменения рецепторов вызывают диссоциацию корепрессоров и усиливают сродство к коактиваторам, что облегчает активацию транскрипции [91].

Кроме того, UDCA ингибирует гистоновую ацетилтрансферазу [92]. Этот фермент присоединяет к гистонам ацетильную группу, ослабляя связь гистонов с ДНК и тем самым облегчая ее взаимодействие с другими белками. Ингибирование гистоновой ацетилтрансферазы затрудняет репарацию ДНК, что, в конечном счете, приводит к гибели клеток [93].

Влияние UDCA на транскрипцию также проявляется в ее иммуномодулирующем действии и влиянии на процессы детоксикации.

Имуномодулирующее действие UDCA

UDCA является стероидным соединением с иммуномодулирующим действием. Она подавляет образование иммуноглобулинов М, G и А под действием *Staphylococcus aureus* штамма Cowan I в мононуклеарах периферической крови здоровых субъектов и лиц с ПБЦ и в культуре клеток В-клеточной лимфомы. Она также ингибирует образование интерлейкинов 2 и 4 под действием конканавалина А и γ-интерферона под действием полиинозиновой-полицитидиловой кислоты. Кроме того, UDCA подавляет опосредованную интерлейкином 1 пролиферацию тимоцитов под действием конканавалина А. Показано, что она снижает экспрессию лейкоцитарных антигенов (HLA класса I) в печени человека [94, 95], но не влияет на выделение гистамина тучными клетками [96].

Ядерные рецепторы стероидов представляют собой активизируемые лигандом транскрипционные факторы и играют важную роль в целом ряде физиологических процессов, включая реакции на гормоны и апоптоз. Поскольку UDCA, как и другие желчные кислоты, имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами, она может взаимодействовать с их ядерными рецепторами [97–100].

UDCA не только может присоединяться к рецепторам глюкокортикоидов, но и изменяет их активность, а также подавляет зависимую от NF-κB транскрипцию [43]. Внезапное прекращение поступления UDCA приводит к результатам, сходным с синдромом отмены стероидных гормонов с повышением уровня сывороточного билирубина и активности трансаминаз. При повторном назначении UDCA явления отмены исчезают [101]. Глюкокортикоиды влияют на синтез простагландинов и активность фосфолипазы A2 [102, 103]. Соответственно, и влияние UDCA на метаболизм простагландина A2 происходит путем изменения уровня транскрипции [104]. Показано, что UDCA активирует внутриклеточные рецепторы глюкокортикоидов пропорционально ее концентрации [99].

UDCA усиливает индуцируемую глюкокортикоидами экспрессию гена тирозинаминотрансферазы, блокированную (путем ингибирования протеинкиназы C) ингибитором транскрипции сфингозином [105]. Рецепторы глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона и андрогенов взаимодействуют сходным образом и с заметной перекрестной активностью с примерно одними и теми же регуляторными структурами [106]. При лечении стероидами рецепторы глюкокортикоидов олигомеризуются в цитоплазме с минералокортикоидами [107]. UDCA активирует ядерные рецепторы глюкокортикоидов и минералокортикоидов [108] и ингибирует рецепторы прогестерона и эстрогенов [109]. UDCA влияет на иммунный ответ, ингибируя деполяризацию мембран митохондрий и образование ионных каналов, образование активных форм кислорода, высвобождение цитохрома C, активацию каспаз и расщепление ядерных поли(АДФ-рибоза)полимераз [110]. Она также увеличивает активность натуральных киллеров при ПБЦ [111]. У больных с холестериновыми камнями в желчном пузыре UDCA увеличивает число активных макрофагов в мышечном слое стенки желчного пузыря [112].

Влияние UDCA на метаболизм и детоксикацию лекарственных препаратов

Предполагается, что UDCA может индуцировать НАДФ-зависимую цитохром (P450)с редуктазу (NADPH-CYP-c-reductase), аминопирин N-деметилазу CYP3A1/2, p-нитрофенолгидроксилазу CYP2E1, этоксикумарин O-деэтилазу, пентоксирезорурфин O-деалкилазу CYP2B1/2, метоксирезорурфин O-деметилазу CYP1A2, этоксикумарин O-деэтилазу CYP1A1 и гидроксилазу лауриновой кислоты CYP4A и ингибировать их инактивацию [113]. Она также повышает до нормы сниженный уровень глутатиона в плазме крови, хотя и не во всех случаях [114]. Кроме того, она индуцирует синтез белка множественной лекарственной устойчивости 3, но не белков 4 и 5. Способность UDCA нейтрализовать токсичные желчные кислоты в настоящее время оспаривается [115].

Жирорастворимые ксенобиотики (чужеродные для организма соединения) в процессе обезвреживания могут свободно диффундировать через мембраны гепатоцитов. Процесс обезвреживания ксенобиотиков обычно протекает в 3 стадии: собственно детоксикация (стадия I), конъюгации (стадия II) и экскреции (стадия III). На стадии I в соединение с помощью ферментных систем гепатоцитов вводятся полярные и химически активные группы. На этой стадии химическая активность ксенобиотика может возрасти. Во многих случаях детоксикация заключается в окислении соединения с участием цитохромов P-450. В результате введения гидроксильной группы или N-, O- или S-деалкилирования обезвреживаемое соединение приобретает электрофильные (акцептор электронов, кислота Льюиса) или нуклеофильные (донор электронов, основание Льюиса) свойства. На стадии II полученное производное соединяется с остатком глюкуроновой кислоты, сульфата, глутатиона или глицина [116–120]. На стадии III водорастворимый конъюгат выводится из клетки с помощью транспортных белков семейства белков множественной лекарственной устойчивости. Эти белки осуществляют АТФ-зависимый транспорт большого числа гидрофобных анионов во внеклеточное пространство для дальнейшей экскреции или утилизации [121, 122]. Своевременное обезвреживание ксенобиотиков определяет течение, прогноз и лечение инфекционных и онкологических заболеваний [123].

UDCA влияет на стадию I сильнее, чем на стадию II, и не влияет на белки множественной лекарственной устойчивости. Более того, UDCA конкурирует с другими ксенобиотиками за глицин и ресурсы, необходимые для их конъюгации в печени [25, 26].

UDCA как желчегонное средство

UDCA усиливает отток желчи. Однако усиление образования желчи при обструктивном холестазе без устранения его причины может ухудшить состояние пациента вследствие увеличения давления желчи, способного привести к разрывам желчевыводящих путей и инфаркту печени. Обструкция желчевыводящих путей может в ряде случаев сопровождаться их полной облитерацией [124]. Сужение малых желчевыводящих путей без облитерации наблюдается на поздних стадиях РВС, при ПСХ, недостаточности желчных кислот и синдроме исчезновения желчных протоков [115, 125].

Стимуляция желчеотделения даже гидрофильной желчной кислотой UDCA у мышей на модели склерозирующего холангита и при перевязке желчевыводящих путей увеличивало повреждение печени, степень тяжести инфарктов и некротического повреждения гепатоцитов [124].

Гидрофильность UDCA

UDCA гидрофильна. Гидрофильные соединения плохо проникают через клеточные мембраны и с трудом метаболизируются, если только для них не существует специфической транспортной системы [126]. Для их обезвреживания необходимы специальные системы, например глиоксалазная [117, 127], а для инактивации активных форм кислорода – и антиоксидантные [128].

Следует отметить большое время полувыведения UDCA, составляющее от 3,5 до 5,8 сут [30], при весьма многообразном физиологическом и токсическом действии как на печень, так и на другие системы.

UDCA подавляет активацию микроглии в ЦНС

UDCA влияет на клетки микроглии, препятствуя изменению и восстановлению их потенциала и развитию воспалительной реакции. Это явление может рассматриваться как один из вариантов угнетения экспрессии генов и «замораживания» клеточных функций под действием UDCA. UDCA также прямо ингибирует образование оксида азота в клетках микроглии. Это действие сохраняется до 48 ч [129–131]. Угнетение функций микроглии под действием UDCA и ее способность проникать через гематоэнцефалический барьер позволяют предполагать ее возможное применение при болезни Альцгеймера и амиотрофическом боковом склерозе [132, 133].

Клетки микроглии представляют собой оседлые тканевые макрофаги мозга и в принципе могут продуцировать цитокины в ответ на воспаление, тем самым выполняя нейротекторную функцию и иммунный надзор [134, 135]. Они участвуют в процессах цитотоксичности, презентации антигенов и удаления синапсов (synaptic stripping), играя ведущую роль в регенерации мозга. Микроглиальное воспаление защищает нервную систему, активирует клетки – предшественники нейронов для восстановления поврежденных нейронов, ремиелинизации и даже регенерации аксонов. Факторы, снижающие активность и регенерирующую способность микроглии, приводят к увеличению числа стареющих или нежизнеспособных клеток, что вызывает развитие нейродегенеративных поражений или болезни Альцгеймера [136].

Ярким примером последствий повреждения микроглии являются поражения ЦНС вследствие повышенного содержания несвязанного билирубина при желтухе новорожденных [137]. Нарушения функций микроглии, в первую очередь регенеративной, также составляют важное звено патогенеза болезни Альцгеймера, церебральной формы малярии и болезни Паркинсона [138].

Антипролиферативное действие UDCA

Уникальность UDCA состоит в том, что она как бы «замораживает» клетки и весь организм, затормаживая все протекающие в них процессы. Это торможение ярко проявляется в клинических исследованиях. Применение UDCA при различных заболеваниях на любой стадии не приводит к полному излечению. Несмотря на все надежды и многообещающие первоначальные результаты, реальные достижения при лечении UDCA сводятся лишь к незначительному улучшению суррогатных маркеров без дальнейшей положительной динамики [6–9].

UDCA не влияет на течение карциномы шейки матки, уровень белка резистентности рака молочной железы и клетки карциномы молочной железы, однако ее синтетическое производное HS-1183 вызывает апоптоз клеток карциномы шейки матки человека [139–141]. UDCA задерживает клеточный цикл [142], а также регенерацию гепатоцитов в ответ на действие холерного токсина [143].

UDCA значительно снижает уровень мРНК фактора роста гепатоцитов, повышенный под действием эфира форбол-12-миристинат-13-ацетата и холерного токсина, на 40–50% ингибирует повышение экспрессии гена фактора роста гепатоцитов и более чем на 80% ингибирует образование фактора роста гепатоцитов под действием холерного токсина в сроки 24 и 48 ч [143]. Фактор роста гепатоцитов играет важную роль в регенерации различных тканей и эмбриональном развитии [144, 145]. Было показано, что он оказывает лечебное действие в животных моделях хронического гепатита и заболеваний почек, а также фиброза печени и почек и цирроза печени [146, 147].

В высоких концентрациях UDCA заметно тормозит пролиферацию клеток и проявляет скорее антиапоптотическое действие, тогда как в низких – проапоптотическое. Вызванная TNF- α фрагментация ДНК усиливается только при высоких концентрациях UDCA, но не при низких и средних [148].

Возможность применения UDCA для лечения онкологических заболеваний подтверждается повышением доли апоптотических клеток при индуцированном апоптозе. Так, UDCA увеличивает отношение числа клеток, погибших путем апоптоза, к числу клеток, погибших путем некроза при действии SN-38 (цитотоксичного метаболита противоопухолевого препарата иринотекана) в различных линиях клеток аденокарциномы, включая линию HT-29. Механизм действия UDCA включает деполаризацию мембран митохондрий и активацию каспаз 3 и 9 [149]. Предполагается, что SN-38 является метаболитом препарата СРТ-11, определяющим его противоопухолевую активность [150].

Антипролиферативное действие UDCA еще не нашло применения. Она может применяться системно или местно, например, в составе пластыря, в качестве вспомогательного лечения при местной химиотерапии перед циторедукцией новообразований, радиотерапией, аспирацией или биопсией для предотвращения метастазирования.

Потенциальная цитотоксичность UDCA

В микроядерном тесте UDCA проявляет генотоксичность, пропорциональную концентрации, и анеугенную активность, проявляющуюся во множественных хромосомных нарушениях. Способность соединения вызвать образование микроядер в лимфоцитах периферической крови служит общепризнанным маркером повреждения хромосом в исследованиях генотоксичности и мониторинге безопасности [151]. Микроядра образуются из хромосом и их фрагментов при нарушении нормального протекания анафазы [152]. Способность TNF- α вызывать фрагментацию ДНК усиливается только высокими концентрациями UDCA, но не низкими и средними [148].

UDCA приводит у мышей, получающих гризеофульвин, к выраженной атрофии ткани печени в форме множественных очагов некроза и гепатотоксикоза. При этом у мышей, получавших только гризеофульвин, такого явления не наблюдалось [153].

UDCA усиливает повреждение клеток лейкемии под действием света. При облучении светом в клетках происходят снижение мембранного потенциала митохондрий

рий, высвобождение цитохрома С и запуск каскада реакций, ведущих к апоптозу. При облучении в присутствии UDCA усиливаются снижение мембранного потенциала митохондрий, высвобождение цитохрома С в цитозоль, активация каспазы 3 и запуск каскада реакций, ведущих к апоптозу в фотосенсибилизированных клетках лейкемии мышей L1210 и гепатомы 1c1c7. Эти явления не наблюдаются при добавлении UDCA после облучения [154].

UDCA усиливает цитотоксичность хенодезоксихолевой кислоты, вероятно, за счет усиления проницаемости и снижения потенциала мембран митохондрий и истощения энергетических резервов клеток. В присутствии UDCA вызванный хенодезоксихолевой кислотой апоптоз не может завершиться правильно и переходит в некроз [155].

Влияние UDCA на метаболизм билирубина и активность печеночных трансаминаз

Как уже упоминалось, UDCA снижает содержание общего билирубина в сыворотке крови на 25%, активность ALT – на 35%, AST – на 33%, щелочной фосфатазы – на 40% и γ -глутамилтранспептидазы – на 50%, что, однако, не отражается на субъективных ощущениях слабости и утомляемости. Также отмечено снижение содержания общего билирубина и активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови под действием UDCA [13, 156]. У пациентов с PBC при назначении UDCA среднее значение общего билирубина сыворотки крови составило 1,58 мг% (от 1 до 2,1 мг%), а в контрольной группе – 2,26 мг% (от 1,6 до 4,6 мг%) [6–9].

Кроме желчегонного действия UDCA увеличивает содержание в желчи гидрокарбоната. Этот эффект ослабляется при перфузии печени крыс растворами, не содержащими натрия, или при добавлении к ним амилорида. Эти и другие данные указывают, что желчегонное действие UDCA обусловлено ее влиянием на механизмы образования желчи, а ее биотрансформация зависит от внутриклеточного pH [157].

Кортикостероиды снижают уровень сывороточного билирубина при гипербилирубинемии. Снижение уровня билирубина под действием кортикостероидов и UDCA не связано с объективным улучшением состояния больного [13, 158–160]. Более того, снижение активности сывороточных трансаминаз не означает само по себе улучшения состояния тканей печени. Пациенты с циррозом печени имеют самый плохой прогноз среди больных хроническими заболеваниями печени, тем не менее у них самая низкая активность печеночных трансаминаз [161]. Указывается, что высокий уровень ALT при гепатите В является хорошим прогностическим признаком [162], тогда как нормальный уровень не говорит о хорошем прогнозе [163].

В когортном исследовании из 41 пациента, одновременно инфицированных ВИЧ и гепатитом С, у которых в процессе лечения интерфероном была достигнута нормализация сывороточной ALT, только у одного произошла полная элиминация вируса гепатита С [164]. В то же время в исследовании естественного течения сочетанной инфекции ВИЧ и гепатита С при высоком уровне ALT полная спонтанная элиминация вируса гепатита С произошла у 15% пациентов [164]. Таким образом, диагностиче-

ское и прогностическое значение трансаминаз преувеличено. При остром гепатите с хорошим прогнозом [166, 167] наблюдается высокая активность трансаминаз [168], тогда как низкая активность ALT при аутоиммунном гепатите указывает на развитие цирроза [169].

Имеющиеся факты опровергают корреляцию низкого уровня ALT с благоприятным прогнозом [170, 171], тогда как высокий уровень указывает на большую вероятность элиминации вирусов гепатитов В и С и благоприятного исхода лечения [162, 172]. Нормализация уровня трансаминаз была характерна для пациентов со склерозирующим холангитом, получавших UDCA в недавно досрочно законченном клиническом исследовании в Северной Америке. И именно у этих больных наблюдалась высокая частота печеночной недостаточности и летальных исходов [13]. Это снижение уровня трансаминаз получает иное, неблагоприятное объяснение в свете угнетения клеточных функций, ингибирования репарации ДНК [42, 43], снижения синтеза фактора роста гепатоцитов [143] и пролиферации клеток под действием UDCA.

UDCA как лекарственный препарат

За исключением ПБЦ при других заболеваниях печени эффективность UDCA в доказательных исследованиях не подтверждена, что ставит под сомнение целесообразность его применения. UDCA не устраняет холестаза или патологию тканей печени [8, 156, 173, 174]. Свойства UDCA позволяют предположить ее использование как новый класс обратимых антиметаболитов и противоопухолевых препаратов. Необходимы исследования отдаленных результатов у пациентов, участвовавших в кратковременных клинических испытаниях UDCA, для определения отдаленных последствий влияния UDCA на транскрипцию, ингибирования p53 и образования литохолевой кислоты аналогично тому, как это сделано в упомянутом ранее клиническом исследовании в США, а также анализ послерегистрационных статистических данных и ретроспективных исследований [8, 9, 11–13].

UDCA при PBC

ПБЦ представляет собой иммуноопосредованное заболевание. UDCA при этом заболевании применяется как желчегонное и иммуномодулирующее средство. Было показано, что она способствует одновременному снижению уровня сывороточных аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и билирубина независимо от гистологического улучшения. Влияние UDCA на смертность, потребность в трансплантации печени и гистологическую картину биоптата пока не установлена [8]. UDCA разрешена к клиническому применению только для лечения PBC [3, 5]. В настоящее время обсуждается влияние UDCA на безрецидивную выживаемость и смертность после трансплантации печени. Авторы обзоров и метаанализов в основном согласны, что UDCA позволяет нормализовать ряд биохимических показателей. Однако данные о ее влиянии на гистопатологию и выживаемость после трансплантации невоспроизводимы, а положительный эффект ограничен случаями бессимптомного PBC. Вместе с тем следует признать, что

UDCA не приводит к излечению PBC и не может остановить развитие заболевания [133, 175–180].

Кроме того, бессимптомные варианты имеют наиболее благоприятный прогноз и не должны включаться в одну группу с манифестирующими. Следует также учитывать, что если при применении UDCA у больных с бессимптомными формами PBC улучшение отмечается примерно у 1/3 больных [181, 182], то без лечения выживаемость через 10 лет составляет, по разным данным, 57, 70 и более 90% [183–185]. И, наконец, медианное ожидаемое время жизни пациентов с бессимптомным PBC в 2-х больших когортных исследованиях, длившихся до 24 лет, составило 10 и 16 лет [186, 187], а медианное ожидаемое время жизни пациентов с манифестирующим PBC составляет только около 7 лет [187, 188].

В обзоре на основе стандартизованного анализа 16 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность UDCA при PBC по сравнению с плацебо или наблюдением без врачебного вмешательства, не было выявлено значимого влияния UDCA на смертность и потребность в пересадке печени. Результаты назначения UDCA не выходили за рамки некоторой нормализации уровней билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы. При этом наблюдались ослабление или исчезновение таких проявлений PBC, как зуд, слабость, аутоиммунные реакции, гистологическая картина тканей печени, портальное давление.

Применение UDCA очень часто сопровождается побочными явлениями, в первую очередь избыточной массой тела [8]. Отмечаемое снижение уровня общего билирубина на 20% статистически значимо, но с клинической точки зрения его значение невелико, это не более чем нормализация суррогатного показателя [8, 9, 175, 183–185, 189]. Следует, однако, отметить, что кортикостероиды также до некоторой степени нормализуют биохимические показатели при PBC [190]. Более того, риск развития гепатокарциномы у пациентов с PBC, у которых применение UDCA оказалось нерезультативным (по биохимическим показателям), повышается в отдаленные сроки, составляя через 10 лет 9%, а через 15 лет – 20% [16].

UDCA при ПСХ

При применении UDCA в дозировках 13–15 мг/кг/сут отмечается ухудшение гистологических показателей биоптатов печени и клинической симптоматики [191, 192]. В более высоких дозах – 28–30 мг/кг/сут – назначение UDCA приводит к увеличению смертности более чем в 2 раза и потребности в трансплантации печени. Терапевтическая широта (разница между максимально допустимой и терапевтической дозами) UDCA при ПСХ очень мала [13, 26].

UDCA при холестазах у детей

Неизвестны двойные слепые наблюдательные контролируемые исследования, которые бы подтверждали какой-либо лечебный эффект UDCA при врожденном гигантоклеточном гепатите, недостаточности желчных кислот, внепеченочной атрезии желчевыводящих путей и ПСХ у детей [11, 12, 189, 193]. Более того, как уже упо-

миналось, появление опасных для жизни осложнений и отсутствие улучшения состояния пациентов более чем в половине случаев применения UDCA привели к досрочному прекращению клинического испытания и использования препарата вне клинических показаний в 2010 г. у детей, в т. ч. новорожденных, в детской больнице Каирского университета по решению Верховного комитета по медицинским препаратам. У детей сульфирования и конъюгации в печени имеют особенности по сравнению с таковыми у взрослых [194–197]. Назначение UDCA детям не имеет фактического обоснования. Поскольку UDCA проявляет канцерогенные свойства, ее применение у детей должно ограничиваться тщательно контролируруемыми клиническими исследованиями.

UDCA при вирусных гепатитах В и С

В настоящее время нет убедительных данных как за, так и против применения желчных кислот при вирусных гепатитах С и В, включая такие отдаленные результаты, как частота развития НСС, печеночной недостаточности и смертность от заболеваний печени. Для решения вопроса о клиническом применении желчных кислот необходимо проведение рандомизированных исследований на высоком методическом уровне [198].

UDCA при муковисцидозе

Несмотря на то, что в настоящее время ожидаемая продолжительность жизни больных муковисцидозом значительно возросла, патология печени у этих больных остается важной медицинской проблемой: частота поражений печени у взрослых больных составляет от 7 до 9,7% от их общего числа [199, 200]. Тяжесть поражения печени варьирует от умеренной до цирроза и портальной гипертензии [201].

UDCA улучшает целый ряд биохимических показателей, отражающих патологию печени, но не влияет на течение стеатореи. Подтверждения эффективности UDCA при лечении патологии печени при муковисцидозе с помощью гистологического исследования биоптатов печени не получено [202, 203].

Долговременное испытание возможности лечения поражений печени при муковисцидозе с помощью UDCA не получило разрешения [204, 205]. Кроме того, при муковисцидозе применение UDCA для растворения холестериновых камней неэффективно [206]. Метаанализ применения UDCA при муковисцидозе показал недостаточность данных, обосновывающих ее назначение при этом заболевании [174, 207].

UDCA при неалкогольном стеатогепатите

Метаанализ 4-х рандомизированных клинических исследований, охвативших в общей сложности 279 пациентов, не выявил значимых отличий в смертности или улучшении функций печени после лечения UDCA по сравнению с контролем. Данные радиологических и гистологических исследований слишком ограничены, чтобы сделать определенные заключения [208]. Даже высокие дозы UDCA не привели к улучшению результатов гистологического исследования у пациентов при неалкогольном стеатогепатите по сравнению с плацебо [209].

Растворение желчных камней с помощью UDCA

Стандартным лечением при манифестирующей ЖКБ является лапароскопическая холецистэктомия. Только пациентам, у которых нехирургическое лечение дает хорошие результаты, с умеренно выраженными симптомами и небольшими некальцифицированными желчными камнями при сохранении функций желчного пузыря и проходимости желчных протоков, показано медикаментозное растворение камней с применением UDCA. В ряде случаев удается достичь уменьшения насыщения желчи холестерином и растворения камней [210]. Поскольку в ряде случаев при холестериновых камнях ЖКБ протекает бессимптомно, потребность в лечении с применением UDCA подлежит уточнению.

UDCA при раке толстого кишечника

В клиническом исследовании в фазе III отдаленных результатов применения UDCA при колоректальных новообразованиях в течение 3–36 мес. не было выявлено снижения частоты выявляемых случаев заболевания. Однако отмечалось снижение частоты дисплазии рецидивных поражений – 5,5% в группе, получавшей UDCA, по сравнению с 8,7% в контроле. Долговременные отдаленные результаты еще требуют изучения [165, 211, 212].

Урок на будущее: что помешало обнаружить токсичность UDCA?

Систематические ошибки и методические погрешности клинических исследований

1. UDCA в организме метаболизуется с образованием литохолевой кислоты, вызывающей разрывы ДНК. Она чрезвычайно комутагенна, способствует трансформации клеток и приводит к печеночной недостаточности и смерти. Клинические исследования UDCA не включали обязательного определения литохолевой кислоты [13, 26].

2. ПБЦ – это редкое заболевание, длящееся пожизненно. В ряде клинических исследований UDCA контрольная группа отсутствовала или заменялась данными, полученными с помощью компьютера [183–185, 214].

3. UDCA вызывает снижение уровня сывороточного билирубина на 25% по сравнению с контролем. Это изменение хотя и статистически значимо, но имеет очень небольшое клиническое и прогностическое значение [8].

4. В клинических исследованиях UDCA использовались в качестве суррогатных маркеров уровни сывороточных трансаминаз и билирубина. Эти показатели не являются надежными маркерами гистопатологии печени и не позволяют выявить фиброз, цирроз или онкологическое заболевание [215].

5. UDCA – это транскрипционный фактор РНК. Для достоверного выявления всех ее отдаленных побочных эффектов требуется не менее 2 лет, но лишь немногие исследования имели достаточную длительность [8].

6. Одной из распространенных ошибок было включение бессимптомных и манифестантных форм ПБЦ в одну группу. Для бессимптомных форм ПБЦ выживаемость через 10 лет составляет 57–90% [183–185, 216].

7. На основании исследования гетерогенных когорт с бессимптомным течением, в которых частота прогнозируемых случаев выраженного поражения печени составляет только 10% от уже пораженной популяции с муковисцидозом, были сделаны заключения об эффективности принятых профилактических мероприятий [199, 207, 217, 218].

Факторы, снижающие доказательную силу исследований

1. Обнаруженное снижение физиологической активности гепатоцитов, фагоцитов и микроглии под действием UDCA и ее антиапоптотическое действие полезны в случае избыточной интенсивности апоптоза, уничтожающего регенерирующие клетки. Однако в случае вирусного заболевания или НСС они являются вредными [31–33, 219–221].

2. Обнаруженное иммуномодулирующее и иммуносупрессивное действие UDCA, обусловленное ее структурным и химическим сходством со стероидными гормонами [94, 95, 97–100].

3. Описание UDCA как «широко используемой», в то время как она разрешена к применению только для лечения ПБЦ и растворения камней желчного пузыря. Она также не разрешена к применению у детей [10].

4. Необоснованное представление UDCA как «гепатопротектора», в то время как доказано, что она не влияет на гистологические показатели печени, смертность, заболеваемость и качество жизни. Попытки использования увеличенных доз UDCA для получения более выраженного «гепатопротекторного действия» привели к увеличению смертности более чем в 2 раза [13, 26].

5. Неверная интерпретация синдрома отмены UDCA как доказательства ее лечебного действия [101, 222].

6. Интерпретация гидрофильности UDCA как ее достоинства. Важно отметить, что чем выше гидрофильность соединения, тем труднее оно обезвреживается и выводится и тем равномернее распределяется по организму [223–225]. Так, время полувыведения UDCA составляет 3,5–8 дней, и она препятствует активации микроглии в центральной нервной системе [30]. Следует упомянуть в этой связи, что угнетение микроглии билирубином является одной из причин ее повреждения при желтухе у новорожденных [137].

7. В клинических исследованиях UDCA, как правило, не определяли уровень литохолевой кислоты, хотя известно, что окисление или восстановление UDCA по 7 атому углерода приводит к образованию 7-кетолитохолевой или литохолевой кислот соответственно [25, 226].

Возможные искажающие факторы

1. Недостаточное внимание к обзорным работам авторов без конфликтов интересов и переоценка работ авторов с установленными конфликтами интересов, но опубликованных в ведущих журналах с высокими импакт-факторами [227].

2. Исследования применения UDCA в рамках регистрационных показаний стимулировали исследова-

ния возможности ее применения вне зарегистрированных показаний [22].

3. Использование термина «гепатопротектор», не имеющего объективного содержания. Он только послужил обоснованием испытаний UDCA для применения вне регистрационных показаний, несмотря на недостаточность доказательств его клинической эффективности [8]. Перед тем, как использовать этот термин, необходимо дать его точное определение. В настоящее время он только позволяет широко использовать UDCA вне регистрационных показаний, несмотря на недостаточность доказательств ее клинической эффективности, и тем самым увеличивает число осложнений, обусловленных ее цитотоксичностью.

4. Преувеличение теоретических обоснований применения UDCA [227, 228], в т. ч. использования в народной медицине, при игнорировании недостаточности имеющихся доказательств ее эффективности, а также неоправданное расширение показаний к применению при отсутствии данных о ее влиянии на смертность, гистологические показатели и выживаемость.

5. Малая терапевтическая широта UDCA (разница между безопасной и токсической дозами) требует применять ее в исследованиях с большой осторожностью, контролируя ход лечения не по суррогатным биохимическим маркерам, а по тщательно выбранным объективным показателям [26, 226].

6. Устоявшиеся привычки и традиции врачей не соответствуют научным данным. Около 91% гастроэнтерологов Великобритании назначали UDCA при PBC, несмотря на имеющиеся данные о ее недостаточной эффективности и безопасности [229].

Заключение

UDCA является уникальной молекулой, обладающей цитотоксическими и антипролиферативными свойствами, ослабляющей клеточную регенерацию, подавляющей иммунную систему и ингибирующей p53.

Медицинское применение UDCA должно быть строго ограничено показаниями и подтверждено научными двойными слепыми контролируруемыми клиническими исследованиями. При этом необходимо обязательное включение определения уровня литохолевой кислоты, гистологического исследования, а также оценку смертности и заболеваемости. Использование ненадежных суррогатных маркеров и компьютерного моделирования контролей недопустимо.

Возможность использования токсических свойств UDCA, а также ее способности вызывать состояние покоя, применения ее как склерозирующего и цитотоксического вещества в качестве вспомогательного препарата для снижения пролиферации новообразований после циторедукции и биопсии требует изучения.

Подготовлено редакцией PMJ по статье:

Kotb M.A. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. P. 8882–8914

Литература

- Hagey L.R., Crombie D.L., Espinosa E., Carey M.C., Igimi H., Hofmann A.F. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: Biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores // *J. Lipid. Res.* 1993. Vol. 34. P. 1911–1917.
- Hofmann A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scand. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 204. P. 1–15.
- Bachrach W.H., Hofmann, A.F. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis // *Part I. Dig. Dis. Sci.* 1982. Vol. 27. P. 737–761.
- Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., Basiglio C.L., Crocenzi F.A., Sanchez Pozzi E.J. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond.)* 2011. Vol. 121. P. 523–544.
- Leuschner U., Leuschner M., Sieratzki J., Kurtz W., Hubner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study // *Dig. Dis. Sci.* 1985. Vol. 30. P. 642–649.
- Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V., Bailey R.J., Blendis L.M., Ghent C.N., Michieletti P., Minuk G.Y., Pappas S.C., Scully L.J., et al. The Canadian multicentre double blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 1994. Vol. 19. P. 1149–1156.
- Degott C., Zafrani E.S., Callard P., Balkau B., Poupon R.E., Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression // *Hepatology.* 1999. Vol. 29. P. 1007–1012.
- Gong Y., Huang Z.B., Christensen E., Gluud, C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 16. CD000551.
- Reichen J. Review: Ursodeoxycholic acid does not reduce risk for mortality or liver transplantation in primary cirrhosis // *ACP J. Club.* 2008. Vol. 148. P. 17.
- Paediatric Formulary Committee. *British National Formulary for Children*, Pharmaceutical Press: London, UK, 2010.
- Kotb M.A. Review of a historical cohort: Ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Surg.* 2008. Vol. 43. P. 1321–1327.
- Kotb M.A. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: Review of a historical cohort // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. P. 2231–2241.
- Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A.C., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.* 2009. Vol. 50. P. 808–814.
- Rudolph G., Gotthardt D., Kloeters-Plachky P., Rost D., Kulaksiz H., Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. P. 313–317.
- Rudolph G., Gotthardt D.N., Kloeters-Plachky P., Kulaksiz H., Schirmacher P., Stiehl A. In PSC with colitis treated with UDCA, most colonic carcinomas develop in the first years after the start of treatment // *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56. P. 3624–3630.
- Kuiper E.M., Hansen B.E., Adang R.P., van Nieuwkerk C.M., Timmer R., Drenth J.P., Spoelstra P., Brouwer H.T., Kuyvenhoven J.P., van Buuren H.R., Dutch PBC Study Group. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 22. P. 1495–1502.
- Leuschner M., Dietrich C.F., You T., Seidl C., Raedle J., Herrmann G., Ackermann H., Leuschner U. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment // *Gut* 2000, Vol. 46. P. 121–126.
- Bhandari B.M., Bayat H., Rothstein K.D. Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 40. P. 373–386.
- Burnat G., Majka J., Konturek P.C. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010, Vol. 61. P. 185–192.
- Material Safety Data Sheet: Ursodiol MSDS. 2010. Available online: <http://www.sciencelab.com/xMSDS-Ursodiol-9925395> (accessed on 13 June 2010).
- Nie B., Park H.M., Kazantzis M., Lin M., Henkin A., Ng S., Song S., Chen Y., Tran H., Lai R., et al. Specific bile acids inhibit hepatic fatty acid uptake // *Hepatology.* 2012. Vol. 24. doi:10.1002/hep.25797.
- Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 1677–1689.
- Iaizzo P.A., Laske T.G., Harlow H.J., McClay C.B., Garshelis D.L. Wound healing during hibernation by black bears (*Ursus americanus*) in the wild: Elicitation of reduced scar formation // *Integr. Zool.* 2012. Vol. 7. P. 48–60.
- Schiedermaier P., Hansen S., Asdonk D., Brensing K., Sauerbruch T. Effects of ursodeoxycholic acid on splanchnic and systemic hemodynamics. A double-blind, cross-over, placebo-controlled study in healthy volunteers // *Digestion* 2000, Vol. 61. P. 107–112.
- Nair P., Turjman N. Role of bile acids and neutral sterols in familial cancer syndromes of the colon // *Dis. Colon Rectum* 1983, Vol. 26. P. 629–632.
- Sinakos E., Marshall H.-U., Kowdley K.V., Befeler A., Keach J., Lindor K. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. P. 197–203.
- Fedorowski T., Salen G., Tint G.S., Mosbach E. Transformation of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid by human intestinal bacteria // *Gastroenterology.* 1979. Vol. 77. P. 1068–1073.
- Bazzoli F., Fromm H., Sarva R.P., Sembrat R.F., Ceryak S. Comparative formation of lithocholic acid from chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in the colon // *Gastroenterology.* 1982. Vol. 83. P. 753–760.
- Thistle J.L., Larusso N.F., Hofmann A.F., Turcotte J., Carlson G.L., Ott B.J. Differing effects of ursodeoxycholic or chenodeoxycholic acid on biliary cholesterol saturation and bile acid metabolism in man. A dose-response study // *Dig. Dis. Sci.* 1982. Vol. 27. P. 161–168.

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

Эзофагоспазм: нужна ли психодиагностика?

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ»

д.м.н. Л.Д. Фирсова, И.М. Пичугина

Введение

Среди нейромышечных заболеваний пищевода чаще всего встречается эзофагоспазм – дисфункция пищевода в виде эпизодических нарушений перистальтики и спастических сокращений его стенки (заболевание кодируется по МКБ-10 в рубрике «Дискинезия пищевода» – К 22.4) [4, 8]. На долю эзофагоспазма приходится, по данным разных авторов, от 3 до 20% заболеваний пищевода [7, 10, 11]. Лечение эзофагоспазма включает препараты спазмо- и холинолитической направленности [4, 6]. Вопросы применения психофармакологических препаратов и, главное, их дифференцированного назначения остаются открытыми [6, 12]. Во многом это обусловлено отсутствием качественной психодиагностики [1], предшествующей лечению больных с эзофагоспазмом, несмотря на абсолютное признание роли психовегетативных нарушений в развитии данного заболевания [9].

Цель: оценить практическую значимость психодиагностического обследования больных с эзофагоспазмом.

Дизайн: наблюдательное исследование.

Материалы и методы: обследовано 64 больных с диагнозом «эзофагоспазм», подтвержденным данными манометрии пищевода. Обследование больных проводилось во время их госпитализации в отделение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ. Психодиагностическое обследование включало вопросник для выявления вегетативных изменений [3] и сокращенную методику обследования личности (СМОЛ) [5]. Из общего количества исключены больные с недостоверными значениями по оценочным шкалам СМОЛ, вследствие чего сопоставление по отдельным параметрам исследования проводилось на группе из 60 больных.

Результаты исследования

Клинические проявления заболевания

Изучение клинической картины заболевания показало следующее: 32 больных (53,3%) жаловались на загрудинную боль, 27 (45%) отмечали ощущение дискомфорта за грудиной («ком», «распирание», «давление»), не достигающее по интенсивности до уровня боли; 33 больных (55%) предъявляли жалобу на затруднение при про-

Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений [А.М. Вейн, 1983]			
Вопрос	Да	Нет	Баллы
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: а) покраснению лица? б) побледнению лица?	Да Да	Нет Нет	3 3
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	3 4
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	5 5
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
7. Характерно ли для Вас нарушение функции ЖКТ: склонность к запорам, поносам, вздутиям живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять)? Если «Да», то уточните условия: душное помещение, длительность пребывания в вертикальном положении (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «Да», уточните: диффузные или только в половине головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркните)	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли Вы нарушение сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	Да	Нет	5

хождении пищи по пищеводу. Следует отметить, что примерно у половины больных (53,3%) отмечалось сочетание жалоб в разных комбинациях. Отличительной чертой являлось непостоянство симптомов и степени их выраженности. Частота появления симптомов варьировала в широких пределах: от неоднократного появления в течение одного приема пищи до 1–3 эпизодов в месяц и реже. Связь симптомов с отрицательными эмоциями отмечали 42 больных из 60 (70,0%).

Оценка деятельности вегетативной нервной системы

Метод анкетирования остается одним из ведущих для диагностики вегетативной дисфункции. Анкета состоит из 14 вопросов, ее заполнение занимает 3–5 мин. На подсчет результата с учетом балльной оценки признаков требуется не более 1 мин. Простота применения и доказанная практическая ценность являются одними из достоинств данной методики [3].

При оценке результата суммарный показатель больше 15 баллов свидетельствует о наличии вегетативной дисфункции. В исследуемой группе вегетативные изменения выявлены у большинства больных (46 из 60), что составило 76,7%. Степень выраженности (умеренная и высокая) отмечена примерно с одинаковой частотой (рис. 1).

Чаще всего больные предъявляли жалобы на нарушение сна (41 из 60; 68,3%), ощущение сердцебиения (39 из 60; 65,0%) или покраснение лица (31 из 60; 51,7%) при волнении, быструю утомляемость (34 из 60; 56,7%).



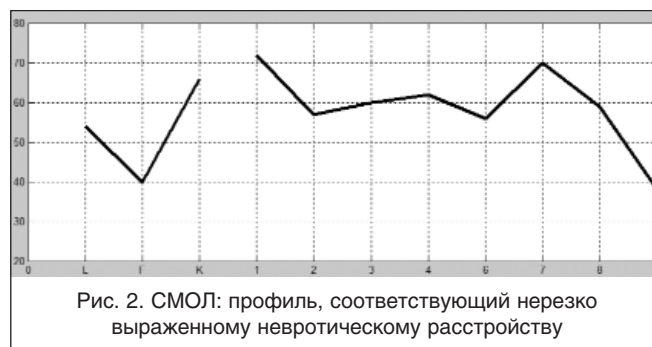
Приобретенный опыт свидетельствует о том, что если при трактовке результата анкетирования больному представляется информация о том, что вегетативные нарушения являются коррелятами тревоги, больные более осознанно относятся к продолжению психодиагностического тестирования.

Результат обследования эмоциональной сферы

СМОЛ, примененная для оценки состояния эмоциональной сферы больных, является упрощенным вариантом широко известной методики многостороннего исследования личности (ММИЛ) [2].

Для оценки степени выраженности нарушений Ф.Б. Березиным было предложено опираться на следующие факторы:

- профиль, не превышающий 65 Т-баллов и не имеющий выраженных пиков по отношению к среднему уровню графика. Такой вариант профиля соответствует отсутствию нарушений психической адаптации (в нашем исследовании 1-я группа – 16 больных);
- профиль, превышающий 65 Т-баллов, но не достигающий 80 Т-баллов, или профиль, не превышающий 65 Т-баллов, но имеющий выраженные пики по отношению к среднему уровню графика (рис. 2). Подобные изменения характерны для больных с преходящими, нерезко выраженными невротическими и психопатическими расстройствами (2-я группа – 37 больных);



Вегетативные нарушения	Нарушение психической адаптации			Всего (n=60)
	Нет	Есть		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Есть	10 (16,7%)	29 (48,3%)	7 (11,7%)	46 (76,7%)
Нет	6 (10%)	8 (13,3%)	0	14 (23,3%)
Всего	16 (26,7%)	37 (61,7%)	7 (11,7%)	60 (100%)

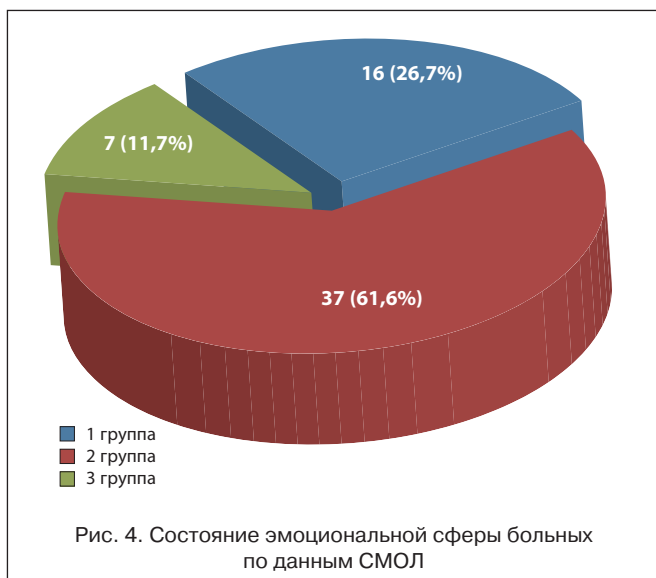
• профиль, превышающий уровень 80 Т-баллов по одной или нескольким шкалам (рис. 3). С учетом клинических проявлений заболевания в этих случаях речь, как правило, идет об очерченных невротических или психопатологических синдромах (3-я группа – 7 больных).

Таким образом, невротические расстройства той или иной степени выраженности отмечены у большинства больных (73,3%), и только у 26,7% не было признаков нарушенной психической адаптации (рис. 4). Сопоставление частоты вегетативных нарушений и состояния психической адаптации представлено в таблице 1.

Только у 6 больных (10,0%) показатели обеих методик находились в нормальных пределах. В подавляющем большинстве случаев (90,0% больных) обнаружены те или иные изменения, при этом у 36 больных (60,0%) имели место и эмоциональные нарушения, и их вегетативные корреляты. Следует отметить обязательное присутствие вегетативных проявлений у больных с резко выраженными невротическими реакциями (7 больных). В эту же подгруппу с учетом клинических проявлений заболевания можно было отнести и 4 больных с недостоверными графиками СМОЛ, превышающими показатель 70 Т-баллов по оценочным шкалам. Таким образом, 11 из 64 (17,2%) обследованных больных (7 с резко выраженными признаками психической дезадаптации по данным психодиагностического обследования и 4 – с недостоверными профилями СМОЛ после 2-кратного заполнения теста) требовали особого внимания с точки зрения трактовки этиологии эзофагоспазма. В этих случаях вероятность того, что эзофагоспазм являлся соматическим проявлением тревожно-депрессивного расстройства, была высока – больным была назначена психофармакологическая терапия с дальнейшим наблюдением у психотерапевта (6 больным – у психиатра) по месту жительства.

Выводы

1. Психовегетативные нарушения выявлены у абсолютного большинства больных с эзофагоспазмом: при-



знаки вегетативной дисфункции присутствовали в 76,7% случаев, невротические расстройства той или иной степени выраженности диагностированы у 73,3% больных.

2. Только в 10,0% случаев показатели обеих методик находились в нормальных пределах.

3. У 17,2% больных результаты психодиагностического обследования свидетельствовали о необходимости проведения консультации психиатра или психотерапевта.

Полученные результаты позволяют утверждать, что **психодиагностика должна являться обязательным компонентом обследования больных с эзофагоспазмом**. Предварительный этап диагностики может быть ограничен двумя хорошо себя зарекомендовавшими методиками, которые позволяют оценить состояние вегетативной нервной системы, установить наличие и определить спектр тревожно-депрессивных расстройств. При трактовке результатов обследования стоит иметь в виду, что часть больных предпочитает по разным причинам скрывать наличие эмоциональных нарушений, в подобных ситуациях имеет значение наблюдение за невербальными признаками тревоги и депрессии. Обозначенные вопросы имеют огромное практическое значение. От результатов психодиагностического обследования напрямую зависит направленность лечения как с точки зрения выбора психофармакологических препаратов (антидепрессанты, анксиолитики), так и с точки зрения необходимости консультации психиатра, психотерапевта.

Литература

1. Балашова С.В. Особенности психотерапевтического контакта и рабочего альянса с больными с соматоформными расстройствами // Ученые записки. 2010. Т. 17. № 2. С. 39.
2. Березин Ф.Б. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения / Ф.Б. Березин, М.П. Мирошников, Е.Д. Соколова. М., 2011. 320 с.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: ООО «Московское информационное агентство», 2003. 752 с.
4. Барановский А.Ю. Гастроэнтерология / под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2011. 512 с.
5. Зайцев В.П. Психологический тест СМОЛ // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2004. № 2. С. 17–19.
6. Маев И.В., Барденштейн Л.М., Антоненко О.М. и др. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая медицина. 2002. № 11. С. 8–13.
7. Сторонова О.А. Структурные и метаболические характеристики за грудиной боли эзофагенного происхождения: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
8. Almansa C. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients / C. Almansa, M.G. Heckman, K.R. DeVault, E. Bouras, S.R. Achem // Dis Esophagus. 2012 Apr. Vol. 25 (3). P. 214–221. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01258.x. Epub 2011 Sep 23.
9. Botha C. Anxiety and sympathetic nervous system activation are associated with the development of human esophageal pain hypersensitivity / C. Botha, C. Knowles and Q. Aziz // Neurogastroenterology & Motility. Vol. 24. Suppl. 2. September 2012. Wiley-Blackwell. P. 69.
10. Diagnosis of chest pain with foregut symptoms in Chinese patients / B. Deng, R.W. Wang, Y.G. Jiang, Q.Y. Tan, X.L. Liao, J.H. Zhou, Y.P. Zhao, T.Q. Gong, Z. Ma // World J Gastroenterol. 2009 Feb 14. Vol. 15 (6). P. 742–747.
11. O'Rourke A.K. Esophageal spasm / A.K. O'Rourke, P.M. Weinberger, G.N. Postma // Ear Nose Throat J. 2011 Nov; Vol. 90 (11). P. 516.
12. Willert R. Receptor mechanisms mediating human oesophageal hypersensitivity [PhD Report]. Manchester: University of Manchester; 2005 // World J Gastroenterol. 2010 Sep 14. Vol. 16 (34). P. 4305–4312.

Диабетический гастропарез

Профессор **В.М. Махов**, академик РАН, профессор **Г.А. Мельниченко**,
И.Ю. Буденная, к.б.н. **В.Т. Володина**, к.м.н. **И.В. Глинкина**, к.м.н. **А.В. Зилов**

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

Моторно-эвакуаторная функция (МЭФ) желудка – важнейшая составляющая пищеварительного процесса. Нарушения МЭФ определяют клинические проявления, прогноз и лечебную тактику при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональной диспепсии. Нарушения МЭФ желудка сопровождаются многими заболеваниями системы пищеварения, метаболическими расстройствами, эндокринными, психическими болезнями, побочными эффектами ряда лекарств.

Термин «диабетический гастропарез» (ДГ) употребляют как синоним нарушения МЭФ желудка при сахарном диабете (СД). Это понятие – «gastroparesis diabetorum» – ввел Kassandra в 1958 г. [1]. Voas в 1925 г. впервые описал клинику снижения МЭФ желудка при СД [2]. Ferroir в 1937 г. представил рентгенологическую картину нарушения МЭФ [3]. ДГ рассматривают как разной степени выраженности замедление поступления содержимого из желудка в ДПК при отсутствии механического препятствия [4]. При этом второе значение термина «гастропарез» – это тяжелая форма нарушения МЭФ желудка, отсутствие перистальтики и эвакуации.

В комплекс нарушений МЭФ входят и изменение резервуарной, перемешивающей, измельчающей пищу функции желудка, но наибольшее значение имеет замедление (урежение) эвакуации. Основными составляющими элементами этой дисфункции являются нарушения перистальтики, аккомодации и антрально-дуоденальной координации.

При рассогласованности компонентов МЭФ возникают разнообразные ощущения: при расстройстве аккомодации – раннее насыщение, при нарушении антрально-дуоденальной координации – тяжесть в эпигастрии и ощущение переполнения, при нарушении перистальтики – тошнота и рвота.

В качестве основной причины ДГ рассматривают диабетическую автономную (вегетативную) невропатию (ДАН) [5–8]. В 1945 г. Rundles при проведении рентгенографии впервые отметил связь диабетической периферической полинейропатии и замедленной эвакуации взвеси сульфата бария из желудка [9].

Неоднозначным остается и вопрос о корреляции между собой различных форм ДАН: так, было показано, что при наличии у пациента кардиальной формы ДАН целесообразно проводить скрининг нарушения МЭФ желудка [10, 11], другие авторы такую связь не выявили [12, 13].

Известно, что хроническая гипергликемия играет основную роль в развитии большинства поздних ослож-

нений СД. Однако вклад декомпенсации углеводного обмена в нарушение МЭФ желудка при СД не столь определен. В ряде исследований уровень HbA1c был назван фактором риска нарушения МЭФ желудка [12, 14], тогда как другие исследования не выявили эту связь [10, 13, 15]. Ряд исследователей отметил, что длительность течения СД не влияет на МЭФ желудка [11–13, 15].

Замедление МЭФ у больных СД может приводить к ухудшению показателей углеводного обмена, что проявляется эпизодами гипо- и гипергликемии. Гипогликемия в постпрандиальном периоде вызвана замедлением поступления углеводов в тонкую кишку. В постабсорбтивном периоде рассогласование всасывания и эффекта инсулина приводит к гипергликемии. Скачки уровня гликемии потенцируют развитие поздних осложнений СД, и они плохо переносятся пациентами. Медленная эвакуация также негативно влияет на эффективность принимаемых пероральных лекарств и осложняет послеоперационный период. Можно считать, что симптомы нарушения МЭФ серьезно ухудшают качество жизни. Убедительных исследований влияния ДГ на продолжительность жизни больных СД нет. Можно отметить только статью, где сообщается, что наличие ДГ не влияет на этот показатель [16].

Распространенность нарушения МЭФ желудка при СД составляет 25–65% [12, 13, 15]. Такие расхождения можно объяснить разнородностью контингента обследованных и использованием различных по информативности методов диагностики. На скорость эвакуации также влияют уровень гликемии во время исследования [17, 18] и прием многих лекарственных препаратов.

В клинической практике ДГ нередко своевременно не диагностируют. В значительной мере это связано с отсутствием клинических критериев и сложностью объективной диагностики. В перечень симптомов, наблюдаемых при ДГ, включают: снижение аппетита, ощущение тяжести после еды, раннее чувство насыщения, тошноту, рвоту, ощущение вздутия живота, изжогу, отрыжку, боль и дискомфорт в эпигастриальной области, чередование периодов гипо- и гипергликемии, снижение массы тела.

Вместе с тем следует отметить, что патогномичных симптомов нарушения МЭФ мало. Nowak et al. продемонстрировали, что пациенты с СД и нарушением МЭФ желудка с большей вероятностью будут испытывать чувство раннего насыщения, тошноту и рвоту [19]. В ходе исследования, проведенного K. Jones et al., было показано, что единственным симптомом, который

коррелирует с нарушением МЭФ желудка, является вздутие живота [13]. У части пациентов с нарушением МЭФ желудка имеются сопутствующие признаки кишечной дисфункции, проявляющиеся запором и/или диареей. В тяжелых случаях – при гастропарезе отмечаются постоянная рвота, электролитные расстройства и потеря веса.

Обращает на себя внимание то, что часть симптомов, вероятнее всего, обусловлена гастроэзофагеальным рефлюксом. Для ГЭРБ при СД имеется много предпосылок [20–25]. Главной считают недостаточность нижнего пищеводного сфинктера как следствие ДАН. Известно, что замедленная эвакуация сама является значимым фактором развития ГЭРБ.

Развитие ЯБ желудка и ДПК влияет на эвакуацию. Нередко ЯБ при СД протекает без типичных болей [26]. Показано, что у 28% пациентов при сочетании ЯБ и СД отмечены «немые» язвы [27]. Отмечено, что при сочетании ЯБ и СД в 20–30% случаев наблюдают ДГ [28].

Весьма непросто остается вопрос о необходимости проведения эрадикации *Helicobacter (H.) pylori* при выявлении его колонизации. Наличие язвы, подтвержденного морфологически или при исследовании в крови пепсиногена I, II и гастрин-17, хронического атрофического гастрита, необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы при сосуществовании ГЭРБ и СД, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антикоагулянтов, несомненно, требуют эрадикации *H. pylori*. Колонизация слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией у больных СД не отличается от встречаемой в популяции [29, 30].

Диагностический поиск у больных СД при выявлении диспептических жалоб соответствует действиям при необследованной диспепсии. В первую очередь исключают опухоли и язву желудка, а также ДПК, НПВП-гастропатию, механическую причину, портальную гипертензию. Инструментальная диагностика ДГ позволяет определить генезис симптомов и выявить ДГ при отсутствии жалоб. Естественно, что эти исследования проводят после исключения органической патологии.

Сцинтиграфия желудка с технецием является «золотым стандартом» диагностики нарушения МЭФ желудка. В 2000 г. был утвержден стандартизированный метод: при проведении сцинтиграфии пациент употребляет маркированную технецием пищу, в дальнейшем проводится измерение ее эвакуации из желудка каждые 15 мин в течение 4 ч. Прием препаратов, влияющих на МЭФ желудка, должен быть прекращен за 48–72 ч до исследования. Задержка более 60% пищи в желудке через 2 ч и более, 10% через 4 ч после приема пищи является диагностическим критерием нарушения МЭФ. Чувствительность метода составляет 93%, специфичность – 62% [31].

Дыхательный тест с использованием ^{13}C -октановой (каприловой) кислоты, меченой стабильным изотопом углерода или ^{13}C -октаноата натрия, – альтернативный метод диагностики скорости эвакуации пищи из желудка. В основе этого метода лежит анализ данных об из-

менении изотопного отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ во выдыхаемом воздухе после приема препаратов, меченных изотопом ^{13}C [32]. Использование в тесте стабильных изотопов и малых доз диагностических препаратов делает его безопасным. Перед началом теста пациент делает выдох в пробирку для сбора образцов выдыхаемого воздуха: этот образец будет использован для последующего сравнения. Затем пациент принимает стандартный завтрак, смешанный с ^{13}C -октановой (каприловой) кислотой (или ^{13}C -октаноатом натрия), после чего каждые 15 мин в течение 4 ч делает выдохи в пробирки. Октановая кислота не разлагается в кислой среде желудка, при поступлении в тонкий кишечник быстро всасывается, а затем подвергается расщеплению и окислению в печени. В результате образуется ^{13}C -бикарбонат, который приводит к увеличению доли ^{13}C в выдыхаемом углекислом газе. Анализ изотопного соотношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в выдыхаемом углекислом газе проводится с помощью специализированного масс-спектрометра. Информативность дыхательного теста коррелирует со сцинтиграфией [32]. Чувствительность метода составляет 86%, специфичность – 80% [31]. Преимуществами дыхательного теста являются простота выполнения и безопасность: отсутствие радиационного воздействия позволяет применять его даже у беременных и детей.

УЗИ желудка позволяет косвенно определить эвакуацию жидкости из желудка, последовательно оценивая остаточный объем его содержимого в течение 4 ч после приема пищи [33].

Рентгенологическое исследование с сульфатом бария для оценки МЭФ желудка используют только в нашей стране, т. к. оно является наиболее доступным методом диагностики в связи с относительно небольшой стоимостью и возможностью проведения практически в любом лечебном учреждении. Недостатки метода: во-первых, возможность выявления только поздней стадии нарушения МЭФ – гастропареза; во-вторых, значительная лучевая нагрузка, которой подвергается пациент во время исследования. Так, принятый сульфат бария в просвете желудка у пациентов, страдающих одновременно ЯБ и СД, обнаруживают спустя 20–24 ч [28].

Мы провели исследование МЭФ желудка с помощью дыхательного теста у 84 больных СД 1-го типа. Женщин было 50 (59,5%), мужчин – 34 (40,5%), возраст – 38 (29, 47) лет, длительность течения СД – 22,5 (16, 30,8) года. Все пациенты имели ДАН.

По данным изотопного дыхательного теста нарушение МЭФ желудка ($T_{1/2} > 75$ мин) определено у 38 из 84 (45,2%) обследованных (средняя $T_{1/2} = 102,6 \pm 31,1$ мин). Умеренное замедление эвакуации пищи из желудка в ДПК ($75 \text{ мин} < T_{1/2} < 120 \text{ мин}$) выявлено у 30 (35,7%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 90,6 \pm 11,4$ мин), выраженное ($T_{1/2} > 120 \text{ мин}$) – у 8 (9,5%) пациентов (средняя $T_{1/2} = 147,7 \pm 40,2$ мин). Эвакуация менее 75 мин (средняя $T_{1/2} = 52,5 \pm 10,2$ мин) отмечена у 46 из 84 больных.

Нами проведен анализ гастроинтестинальных жалоб в зависимости от состояния МЭФ желудка (табл. 1).

При анализе встречаемости симптомов установлено, что в группе пациентов с нарушением МЭФ желудка

статистически значимо преобладают симптомы желудочной диспепсии: ощущение жжения в эпигастральной области (39,5% против 19,6%, $\chi^2 = 4,041$, $p=0,044$), тошнота/рвота (68,4% против 37,0%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,004$), отрыжка (86,8% против 56,5%, $\chi^2 = 0,108$, $p=0,002$).

При включении в многофакторный анализ всех возможных предикторов/маркеров нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД мы не установили статистически значимых различий в возрасте, поле, длительности течения СД, распространенности поздних осложнений СД, показателях углеводного обмена между группами пациентов с нарушением МЭФ желудка и нормальной МЭФ желудка. Были выявлены 3 маркера нарушения МЭФ желудка: тошнота/рвота – отношение шансов 2,8 (1,0; 7,6; 95% ДИ) и отрыжка – отношение шансов 3,8 (1,1; 12,8; 95% ДИ). Можно отметить сочетанность проявлений желудочной, пищеводной и кишечной дисфункций при СД. Это может быть следствием единого этиопатогенетического фактора – ДАН.

Ассоциация проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и постпрандиальной диспепсии, видимо, связана с нарушением МЭФ желудка – ДГ.

В нашем исследовании при оценке уровня гликированного гемоглобина не было отмечено статистически значимых различий между пациентами с нарушением МЭФ и без нарушения МЭФ желудка: медиана 8,4 (6,4; 9,5) против 8,0 (7,3; 9,0) мин ($p=0,216$). Уровень гликемии натощак по данным нашего исследования также не оказывает влияния на МЭФ желудка: медиана 9,2 (4,4; 11,8) у пациентов с нарушением МЭФ желудка против 8,2 (5,7; 10,6) мин у пациентов с нормальной МЭФ желудка ($p=0,611$).

Лечение ДГ включает лечебное питание и медикаментозную терапию. Диета при ДГ предполагает исключение продуктов, требующих длительного механического

го воздействия в желудке (грубая сырая клетчатка, жилистое мясо, твердые копченые колбасы), замедляющих эвакуацию (жиры); рекомендовано 5–6-разовое питание.

Основными препаратами, применяющимися в терапии нарушений МЭФ, являются прокинетики. Лекарства этой подгруппы, помимо нормализации перистальтики желудка, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. В арсенал врачей входят неселективные блокаторы допаминовых рецепторов 2-го типа (метоклопрамид), селективные 1-го поколения (домперидон) и прокинетики с комбинированным механизмом действия (итоприд).

Метоклопрамид – агонист 5-НТ₄-рецепторов, антагонист допаминовых D₂-рецепторов и прямой стимулятор гладкомышечных клеток стенки желудка [34]. Препарат усиливает моторику желудка, улучшает антроуденальную координацию, а также обладает независимым противорвотным действием за счет блокирования допаминовых рецепторов триггерной зоны центра рвоты [35]. Эффективность применения метоклопрамида при нарушении МЭФ желудка доказана в ряде исследований [34]. Однако у 30% пациентов на фоне терапии метоклопрамидом развиваются серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, сонливость, депрессия, гиперпролактинемия. Это вызвано его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает его широкое применение [34].

Комитет по контролю лекарственных средств Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендует не применять метоклопрамид для коррекции каких-либо нарушений моторики и назначать его только онкологическим больным с тяжелой рвотой при химиотерапии курсом не более 5 дней и не более 30 мг/сут [36].

Домперидон – высокоселективный антагонист периферических допаминовых D₂-рецепторов, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат повышает давление нижнего пищеводного сфинктера, активизирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка [34]. Обладает противорвотным эффектом за счет подавления активности хеморецепторных триггерных зон, расположенных на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера. Препарат не одобрен управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug Administration, FDA) из-за сообщений о повышенном риске внезапной смерти при его применении [37], при этом препарат назначают во многих европейских странах.

Итоприд – прокинетики с комбинированным механизмом действия. Итоприд усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает противорвотный эффект за счет взаимодействия с D₂-допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны, находящимися на дне четвертого желудочка вне пределов гематоэнцефалического барьера [33, 34]. Препарат обладает двойным механизмом прокинетического дей-

Таблица 1. Гастроинтестинальные симптомы при нормальной и нарушенной МЭФ желудка

Гастроинтестинальные симптомы	Пациенты с нарушением МЭФ желудка, n ₁ =38	Пациенты с нормальной МЭФ желудка, n ₂ =46	p
Пищеводные симптомы			
Изжога	22	20	0,188
Регургитация	6	4	0,318
Симптомы желудочной диспепсии			
Ощущение тяжести после еды	29	27	0,088
Ощущение быстрого насыщения	19	23	1,000
Боль в эпигастрии	17	17	0,470
Жжение в эпигастрии	15	9	0,044
Тошнота/рвота	26	17	0,004
Отрыжка	33	26	0,002
Вздутие живота	31	29	0,367
Симптом кишечной диспепсии			
Диарея или обстипация	30	29	0,113

ствия (блокирование D₂-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы). При приеме итоприда не выявлено серьезных побочных эффектов, характерных для других прокинетики [33], в частности, нет удлинения QT интервала [38]. Препарат обладает способностью минимально проникать через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм итоприда позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 [35].

В клинических исследованиях доказана эффективность применения итоприда в гастроэнтерологической практике и при лечении ДГ. В исследование Noritake et al. были включены 12 пациентов с СД 2-го типа с диабетической периферической полинейропатией, нарушением МЭФ желудка и отсутствием органических заболеваний желудка по данным эзофагогастродуоденоскопии [38, 39]. В течение 2-х нед пациенты получали итоприд в дозе 150 мг/сут. Было установлено, что терапия итопридом приводит к увеличению числа рентгеноконтрастных меток, выделяемых из желудка. Сходные результаты были получены в исследовании, проведенном Basque et al. [40]. Следует отметить, что Stevens et al., также изучавшие влияние итоприда на МЭФ желудка у пациентов с длительным анамнезом СД, отметили только незначительное ускорение эвакуации пищи из желудка на фоне 7-дневной терапии итопридом по сравнению с плацебо [41]. Не было отмечено различия влияния итоприда и плацебо на клинические симптомы. Позитивный опыт лечения итопридом в гастроэнтерологической практике позволяет рекомендовать препарат при ДГ.

Своевременная диагностика и терапия нарушения МЭФ желудка позволяют уменьшить выраженность симптомов гиперинсулинемии, улучшить компенсацию углеводного обмена и тем самым снизить риск развития и прогрессирования поздних осложнений СД и повысить качество жизни пациентов.

Литература

- Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (*Gastroparesis Diabeticorum*) // *Ann Int Med*. 1958. Vol. 48. P. 797-812.
- Boas I. *Diseases of the Stomach* // Ninth Edition. Leipzig, Georg Thieme. 1925. P. 200.
- Ferroir J. *The diabetic stomach* // Thesis in medicine. Paris. 1937.
- Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. *Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations* // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15(1). P. 25-37. Review.
- Погромов А.П., Батурова В.Ю. *Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения* // *Фарматека*. 2011. - № 5 (218). С. 42-45.
- Ткачева О.Н., Верткин А.Л. *Диабетическая автономная невропатия: руководство для врачей*. М., 2009.
- Jones KL, Russo A, Stevens JE. et al. *Predictors of delayed gastric emptying in diabetes* // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24 (7). P. 1264-1269.
- Moldovan C., Dumitrascu D.L., Demian L. et al. *Gastroparesis in diabetes mellitus: an ultra-sonographic study* // *Rom J Gastroenterol*. 2005. Vol. 14 (1). P. 19-22.
- Rundles R.W. *Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases* // *Medicine* 1945. Vol. 24. P. 111-160.
- Kojkar M.C., Kayahan I.K., Bavbek N. *Diabetic Gastroparesis in Association with Autonomic Neuropathy and Microvasculopathy* // *Acta Med. Okayama*. 2002. Vol. 56. № 5. P. 237-243.

- Merio R., Festa A., Bergmann H. et al. *Slow gastric emptying in type I diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose and glycemic control* // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 419-423.
- De Block C.E., De Leeuw I.H., Pelckmans P.A. et al. *Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes* // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25(5). P. 912-927.
- Jones K.L., Russo A., Stevens J.E. et al. *Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes* // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. P. 1264-1269.
- Cucchiara S., Franzese A., Salmia G. et al. *Gastric emptying delay and gastric electrical derangement in IDDM* // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. P. 438-443.
- Punkkinen J., Frkkila M., Mtzke S. et al. *Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy* // *Diabet. Med*. 2008. Vol. 25. P. 570-577.
- Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L. et al. *Natural History of Diabetic Gastroparesis* // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 503-507.
- Russo A., Stevens J.E., Chen R. et al. *Insulin-induced hypoglycaemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in longstanding type 1 diabetes* // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90. P. 448-4495.
- Samsom M., Akkermans L.M., Jebbink R.J. et al. *Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus* // *Gut*. 1997. Vol. 40. P. 641-646.
- Nowak T.V., Johnson C.P., Kalbfleisch J.H. et al. *Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus* // *Gut*. 1995. Vol. 37. P. 23-29.
- Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. *Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета* // *Consilium Medicum*. 2007. № 2.
- Басиева З.К., Басиева О.О., Шавлохова Э.А., Кежоева А.Ю., Кусова А.Б. *Диагностика рефлюкс-эзофагита с использованием 24-часовой рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ пищевода с сахарным диабетом* // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6.
- Федорченко Ю.Л. *ГЭРБ при сахарном диабете и при его сочетании с язвенной болезнью* // *Pacific Medical Journal*. 2005. № 1. С. 20-23.
- Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Витько Л.Г., Маренин С.Н. *Сахарный диабет и патология пищевода* // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. № 6. С. 22-25. 2009.
- Федорченко Ю.Л. *Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь при сахарном диабете* // *Новости медицины и фармации*. 2012. № 407 (гастроэнтерология). С. 13.
- Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л., Богатков С.Д. *Особенности течения гастрозофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете* // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 26. № 3. Вып. 1. С. 57-61.
- Зиннатуллин М.Р., Циммерман Я.С., Трусов В.В. *Сахарный диабет и язвенная болезнь* // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003. № 5. С. 17-24.
- Федорченко Ю.Л., Коблова Н.М., Обухова Г.Г. *Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол*. 2002. № 2. С. 82-88.
- Кулешов Е.В., Кулешов С.Е. *Сахарный диабет и хирургические заболевания*. М. 1996. 216 с.
- De Luis D.A., Cordero J.M., Caballero C. et al. *Effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in Type 1 diabetes mellitus* // *Diabetes Res. Clin. Pract* 2001. Vol. 52 [1]. P. 1.
- Gentile S., Turco S., Oliviero B. et al. *The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus* // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1998. Vol. 42 [1]. P. 41.
- Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. *Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations* // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15 (1). P. 25-37. Review.
- Лейтес Ю.Г., Невмержицкий В.И., Клефторова И.И. *Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной невропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа* // *Сахарный диабет*. 2007. № 2. С. 25-32.
- Ивашкин В.Т., Шетулин А.А. *Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка*. М., 2008.
- Hasler W.L. *Gastroparesis - current concepts and considerations* // *Medscape J Med*. 2008. Vol. 10 (1). P. 16. Review.
- Шетулин А.А. *Нарушение двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении* // *Consilium medicum*. 2008. Т. 9. № 7. С. 9-13.
- Лазебник Л.Б. *Коррекции моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения прокинетики* // *Медицинский вестник*. 2014. № 7 (656). С. 13.
- Strauss S.M., Sturkenboom M.C., Bleumink G.S. et al. *Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death* // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 2007-2012.
- Seema Gupta, Vinod Kapoor et al. *Effect Of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers* // *JK-Practitioner*. 2005. Vol. 12. N. 4.
- Noritake M. et al. *Effect of itopride hydrochlorid on diabetic gastroparesis* // *Kiso to Rinsho*. 1997. Vol. 31 (8). P. 2785-2791.
- Basque J-R., Noritake M., Mizogami H. et al. *Efficacy of itopride hydrochlorid on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis* // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 969.
- Stevens J.E., Russo A., Maddox A.F. et al. *Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus* // *Neurogastroenterol Motil*. 2008. Vol. 2 (5). P. 456-463.



НЕЗАВИСИМОЕ
ИЗДАНИЕ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ



Поиск:

[Расширенный поиск](#)

- Текущий номер
- Номера 2013 года
- Архив журналов по годам
- Анонс новых номеров
- Каталог статей
- Подписка
- Условия публикации
- Контакты
- О журнале
- Выставки
- Полезная информация
- Опросы
- Форум
- Банерная система
- Мнения врачей
- Вакансии для врачей

02 октября 2013 г., № 23



Акушерство. Гинекология

В номере RMJ № 23 "Акушерство. Гинекология" отражены многие актуальные темы: фармакологические стратегии в лечении предменструального синдрома, терапия различных инфекций у беременных, применение спазмолитических препаратов при подготовке к родам, профилактика и лечение послеродовых осложнений. Представлены доказательства необходимости применения витаминно-минеральных комплексов в послеродовом периоде. Рассмотрена также проблема эффективности и безопасности контрацепции в современных условиях.

[подробнее](#)

Скоро на сайте RMJ!



№ 24, 2013. Педиатрия

В номере RMJ № 24 "Педиатрия" рассмотрена проблема лечения часто болеющих детей, профилактика и лечение различных видов ОРВИ и их осложнений, представлен дифференцированный подход к терапии кашля у детей. Представлена тема лечения атопического дерматита, затронута проблема профилактики и лечения лямблиоза, а также возможности регуляции когнитивной функции у детей применением витаминно-минеральных комплексов.

Номера 2013 года



03 сентября 2013 г., № 21 Заболевания костно-мышечной системы

В номере представлены статьи, посвященные болевому синдрому при различных заболеваниях костно-мышечной системы и его терапии различными препаратами, затронута проблема зрения у больных ревматоидным артритом, освещена тема клинического значения саркопении и миопении, даны рекомендации по диагностике и лечению дорсопатии у пожилых.

[Открыть номер](#)



23 августа 2013 г., № 20 Гастроэнтерология

В номере "Гастроэнтерология" RMJ № 20 рассмотрена современная терапия заболеваний ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, заболеваний печени, включая алкогольную болезнь печени. Освещена тема эффективности и безопасности безжелезных заменителей пищи у больных с ожирением. Представлена также актуальная в клинической практике проблема геликобактериоза.

[Открыть номер](#)

Последние темы форума:

Тренинги для руководителей и практикующих врачей!
[Чтобы всегда оправдывать ожидания пациентов надо увидеть...](#)

Re: Как улучшить зрение дома?
[Делаю дома несколько полезных упражнений которые помогают...](#)

Re: Бронхит у ребенка (1 годик). ЛЕЧЕНИЕ НЕ ПОМОГАЕТ
[Ингаляции делали щелочные. Обратились с проблемой ...](#)

Новости

12.07.2013

[Номер 15 за 2013 год доступен для чтения на сайте rmj.ru](#)
На сайте опубликован очередной номер журнала "Хирургия" [подробнее](#)

[все новости](#)

Опрос

Оцените качество статей по диагностике заболеваний

- Отлично
- Хорошо
- Удовлетворительно
- Неудовлетворительно

[результаты голосования](#)

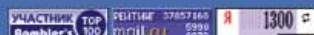
**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ НА ВАШ
e-mail**

Copyright "RMJ (Русский Медицинский Журнал)" 2006-2013.

Телефон редакции: +7 (495) 545-09-80
Факс: +7 (499) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru

Зарегистрировано в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ ПИ № ФС77-41718.
Мнение редакции журнала и администрации сайта не всегда совпадает с мнениями авторов.
Использование материалов сайта возможно только с письменного разрешения администрации RMJ.ru

Другие ресурсы издательского дома "RMJ": [Журнал для провизоров и фармацевтов "Да Сигма"](#) | [Портал о красоте и здоровье www.allnisa.info](#)



- Независимое издание для практикующих врачей. Издается с 1995 года
- Самое читаемое издание среди практикующих врачей
- Область распространения: вся Россия и СНГ
- Современная полная информация о диагностике и лечении заболеваний для врачей всех специальностей
- Авторы статей – лучшие профессионалы в своих областях
- 24 тематических выпуска в год
- Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны



Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у больного общей вариабельной гипогаммаглобулинемией

А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, Н.В. Орлова, С.Г. Хомерики, П.Л. Щербаков, Е.А. Сабельникова, О.В. Ахмадулина, Н.А. Фадеева

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ»

Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия (ОВГГГ) – наследственно передаваемая неспособность В-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки и продуцировать основные классы иммуноглобулинов М, А и G. Заболевание возникает в любом возрасте: у детей после 2 лет, у взрослых – после 16, чаще – в третьем десятилетии жизни. ОВГГГ относится к редким болезням – частота ее в общей популяции составляет 4:106 для мужчин и 15:106 для женщин. Клинически этот вид нарушения гуморального иммунитета проявляется повторными бактериальными инфекциями, повышенной частотой аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей [1]. В поле зрения гастроэнтеролога больные ОВГГГ попадают в связи с рецидивирующей диареей и нарушением всасывания в тонкой кишке. Хроническая диарея обусловлена обсеменением тонкой кишки разнообразной кишечной микробиотой, включая вирусы, паразиты и простейшие. Часто обнаруживаются лямблии. Причиной мальабсорбции являются воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), вызываемые условно-патогенной микрофлорой [2].

Ключевые методы диагностики ОВГГГ – исследование иммуноглобулинов в сыворотке крови и оценка макро- и микроскопической картины СОТК. У всех больных в той или иной мере снижена концентрация IgG, IgA и IgM. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании выявляется необычный бугристый рельеф внутренней поверхности тонкой кишки. Он создается скоплениями лимфоцитов в собственной пластинке СОТК, именуемых диффузной узловой лимфоидной гиперплазией (ДУЛГ). Патогномичным признаком служит характерный клеточный инфильтрат, представленный лимфоцитами с уменьшением или полным отсутствием зрелых лимфоцитов (плазмочитов) [3]. Для лечения больных ОВГГГ применяют иммуноглобулины (400–600 мг/кг каждые 3–4 нед.), антибактериальные препараты, например, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) по 3–5 мг/кг/сут, а также иммуномодуляторы (полиоксидоний, аминоксидотетрагидрофталазиндион натрия и др.). Прогноз зависит от степени тяжести инфекций, возникновения аутоиммунных заболеваний и успешности профилактики инфекций [4].

В качестве примера приводим наше наблюдение, демонстрирующее успешную диагностику ОВГГГ с умеренной депрессией гуморального иммунитета, протекающей с преобладанием в клинической картине синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, с хорошим ответом на антибактериальную терапию.

Больной Б., 33 года, поступил в отделение патологии кишечника МКНЦ 12.02.2014 г. с жалобами на обильный жидкий стул 3 р./сут, боли вокруг пупка, стихающие после стула, иногда тошноту и рвоту съеденной пищей, похудение на 11 кг за 3 мес.

В детстве перенес сальмонеллез и гепатит А. В школьном возрасте часто болел бронхитом, пневмонией и пансинуситом. В ноябре 2013 г. появились подъемы температуры до 38°C, диарея и боли вокруг пупка. При обследовании в поликлинике обращено внимание на множественные участки гиперплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) до 0,2 см диаметром. С предположительным диагнозом «болезнь Крона» направлен в МКНЦ.

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Правильного телосложения. Рост – 174 см, вес – 89 кг. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система – без особенностей. Грудная клетка правильной формы. При перкуссии границы легких в пределах нормы, легочный звук ясный. При аускультации дыхание везикулярное с рассеянными сухими хрипами. Пульс – 88 уд./мин. АД – 135/80 мм рт. ст. Границы сердца в норме, тоны ясные, ритм правильный. Язык влажный, не обложен. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка и почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Щитовидная железа не увеличена.

В общем анализе крови: гемоглобин – 157 г/л, эритроциты – $4,95 \times 10^6$, тромбоциты – 165×10^3 , лейкоциты – $4,1 \times 10^3$, п/я – 3,6%, с/я – 53,8%, эозинофилы – 2,2%, лимфоциты – 30,9%, моноциты – 9,5%, СОЭ – 1 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 63 г/л, альбумин – 44 г/л, α -1 глобулин – 2,9, α -2 глобулин – 6,4 г/л, β -глобулины – 4,9 г/л, γ -глобулины – 4,7 г/л (норма – 8–13,5 г/л), холестерин – 4,25 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 62 Ед/л, K^+ – 4,4 ммоль/л, Na^+ – 146 ммоль/л. В анализе мочи: белок – 0,3 г/л, лейкоциты – 0.

При глубокой антеградной энтероскопии обращал на себя внимание необычный рельеф слизистой оболочки ДПК и тощей кишки, напоминавший картину «бульжной мостовой» за счет многочисленных полушаровидных образований от 0,2 до 0,5 см диаметром (рис. 1), что давало основания для дифференциальной диагностики ДУЛГ с болезнью Крона и полипозом тонкой кишки.

При рентгенологическом исследовании тонкой кишки (после приема 400 мл бариевой взвеси) на всем ее протяжении определялись множественные полиповидные дефекты наполнения до 3–4 мм в диаметре, с четкими контурами. Заключение: рентгенологическая картина ДУЛГ тонкой кишки (рис. 2).

Диагностические трудности помогло разрешить морфологическое исследование биоптатов СОТК (рис. 3). Высота кишечных ворсин снижена, некоторые из них деформированы. Ворсины выстланы клетками высокого цилиндрического эпителия с небольшим количеством бокаловидных клеток. Число межэпителиальных лимфоцитов увеличено. Крипты неглубокие. Соотношение ворсина/крипт = 2/1. В эпителии дна крипт встречаются панетовские клетки. Собственная пластинка отечна и сильно инфильтрирована лимфоцитами с существенной примесью нейтрофилов и эозинофилов. Плазматические клетки в инфильтрате отсутствуют. В собственной пластинке располагаются крупные лимфатические фолликулы со светлыми центрами размножения и гиперплазированные сосуды капиллярного типа, просветы которых часто дилатированы. Заключение: гистологическая картина очагового субатрофического юнита, вероятно, обусловленная патологией иммунной системы.

Больному выполнено иммунологическое исследование крови: IgG – 487 (норма – 751–1560 мг/дл), IgA – 6,67 (норма – 82–453 мг/дл), IgM – 17,7 (норма – 46–304 мг/дл). Общее количество иммуноглобулинов – 511 мг/дл (5,11 г/л). Антитела к тканевой трансглутаминазе (АтТГ) не определяются. Дыхательный водородный тест: концентрация H_2 в выдыхаемом воздухе – 237 (норма – 15–20).

Установлен диагноз: ОВГГГ, энтеропатия, ассоциированная с СИБР в тонкой кишке.

Лечение: диета № 4, антибактериальные препараты: цефотаксим в/м, нифуроксазид, бактисубтил, в/в капельно: кальция глюконат, витамины С 5%, В₁ 1% на физиологическом растворе глюкозы. После 2-недельного курса лечения диарея и боли в животе прекратились. Концентрация H_2 в выдыхаемом воздухе снизилась до 50%.

После выписки оставлен под наблюдение врача отделения патологии кишечника МКНЦ с рекомендацией продолжить повторные курсы антибактериальной терапии и лечение иммуномодуляторами в иммунологическом центре.



Рис. 1. Антеградная энтероскопия больного Б. Множественные подслизистые лимфоидные фолликулы – ДУЛГ

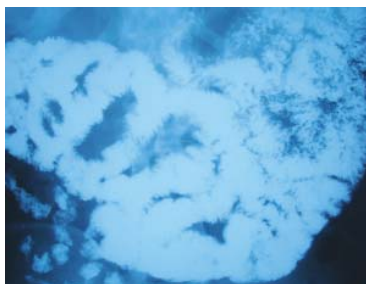


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма тонкой кишки больного Б. На рельефе множественные дефекты наполнения СОТК – узловая лимфоидная гиперплазия

Приведенное наблюдение имеет ряд особенностей. Во-первых, у больного ОВГГГ отличалась умеренным снижением уровня иммуноглобулинов (до 5,11 г/л). Во-вторых, эндоскопическая картина ДУЛГ создавала рельеф СОТК, подобный «булыжной мостовой», наблюдаемый при болезни Крона. Дифференциально-диагностические трудности были преодолены в т. ч. с помощью рентгенологического исследования, при котором наблюдалось тотальное распространение ДУЛГ на всю тонкую кишку. В-третьих, клиническая картина ОВГГГ у больного формировалась главным образом избыточным ростом микрофлоры в тонкой кишке. В то же время при гистологическом исследовании можно было также видеть признаки начальной атрофии ворсинок СОТК, что требовало дифференциальной диагностики с гипогаммаглобулинемической спру. Последняя была исключена на основании отсутствия АтТГ и хорошего ответа на антибактериальную терапию, но патогистологические изменения СОТК подтверждали формирование энтеропатии, ассоциированной с СИБР. Хороший эффект антибактериальной терапии подтвердил ведущую роль СИБР в патогенезе хронической диареи и лихорадки – основных клинических проявлений ОВГГГ у данного больного.

Позднее установление диагноза у больного (в возрасте 33 лет) обусловлено недостаточным информированием врачей, в т. ч. эндоскопистов, о данной патологии иммунной системы. Поэтому не были учтены многочисленные хронические инфекции, которым больной подвергался с самого раннего детства, не выполнялась биопсия СОТК при наличии ДУЛГ с целью исключения (или подтверждения) ОВГГГ.

Дальнейшая тактика ведения больного должна включать повторные курсы антибактериальной терапии с целью подавления СИБР в тонкой кишке, ежемесячные курсы лечения иммуноглобулином и иммуномодуляторами под наблюдением гастроэнтеролога и специалистов иммунологического центра.

Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2009. 880 с.
2. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника // Фарматека. 2009. № 176 (2). С. 8–16.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. 496 с.
4. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки. М., 2014. 94 с.

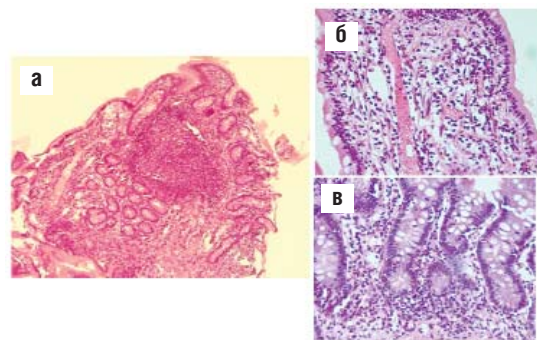


Рис. 3. Микрофотография СОТК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 90 (а), x 200 (б, в)

В России будут производить видеокапсулы для исследований ЖКТ

В России запускают в производство эндоскопические видеокапсулы, которые используются для диагностики заболеваний ЖКТ. Устройство разработали в Московском инженерно-физическом институте (МИФИ). Выпуск запланирован на конец 2015 г. в Свердловской области, сообщает «Областная газета» со ссылкой на председателя правительства региона Дениса Паслера.

Видеокапсулы удобнее традиционного зонда, который вызывает у пациентов дискомфорт и болезненные ощущения. Человек проглатывает маленькую одноразовую капсулу, в

которую вмонтированы видеокамера и источник света. Та перемещается по кишечнику, ведет видеозапись в течение нескольких часов, а затем удаляется из организма естественным путем.

До сих пор капсульные эндоскопы производили только 3 страны в мире: Израиль, Южная Корея и Япония.

У российской капсулы имеется функция удаленной передачи информации: за пациентом сможет наблюдать врач даже из другого города. Кроме того, отечественное устройство будет дешевле зарубежного: капсулы иностранных про-

изводителей стоят порядка 15 тыс. рублей, а российские аналоги планируют первое время продавать за 3–4 тыс. рублей, а затем снизить цену до 1,5 тыс. Изобретение получило название «Ландыш» – в честь врача Ландыш Губайдулиной, которая помогала ученым из МИФИ на всех стадиях разработки.

Следующим поколением капсулы должно стать устройство, которым врач сможет управлять при помощи магнитных перчаток. Его можно будет останавливать, поворачивать и перемещать в нужном направлении. Зарубежный аналог уже существует.

Американец подал в суд за насмешки врачей во время колоноскопии

Житель штата Вирджиния (США) намерен взыскать 1 млн 350 тыс. долларов с медучреждения, чьи врачи издевались и насмеялись над ним, когда он был под наркозом во время процедуры колоноскопии, сообщает адвокатский новостной ресурс Courthouse News Service.

18 апреля истец перед прохождением колоноскопии записал на мобильный телефон медицинские рекомендации по послепроцедурному уходу и, забыв выключить диктофон, случайно оставил устройство в операционной. Прослушав дома вместе с

женой то, что говорили врачи во время процедуры, когда он находился под действием общей анестезии, истец решил обратиться в окружной суд.

Как говорится в исковом заявлении, медики начали глумиться над ним и оскорблять через секунду после того, как он впал в бессознательное состояние. Кроме того, врачи обсуждали раздражение кожи на пенисе пациента, в шутку заявляя, что у него сифилис или туберкулез, высказывали предположения о его нетрадиционной сексуальной ориентации, а также договаривались о том, как побыстрее

от него избавиться, когда он очнется. В финале процедуры проводившая ее врач заявила, что нарочно напишет в медицинской карте истца, что у него геморрой, хотя на самом деле это не соответствовало истине.

«Услышанное причинило истцу сильнейшие моральные и психические страдания, в результате которых он потерял сон», – указывается в исковом заявлении. Мужчина требует взыскать с ответчика штраф за клевету, причинение морального ущерба и незаконное разглашение данных его медицинской карты.

Ученые призывают отказаться от продуктов в вакууме

Вакуумная упаковка продуктов питания – удобный и относительно безопасный способ хранения. Относительность безопасности связана с тем, что под вакуумной упаковкой могут находиться смертельно опасные бактерии, пишет НИА «Кузбасс» со ссылкой на датских специалистов.

Ученые из Технического университета (Дания) выяснили: четверть пациентов, заразившихся бактериями из числа обитающих под вакуумной упаковкой, находятся в группе повышенного риска смерти. В условиях от-

сутствия кислорода патогены – *Listeria monocytogenes* могут становиться особо агрессивными. И, попав в тело человека, они начинают активное наступление. По словам ученых, с этой точки зрения опасны молоко, мороженое, сыр, мясо, полуфабрикаты, рыба и овощи. Они советуют избегать продуктов в вакуумной упаковке.

Пищевые отравления опаснее, чем многие считают: было доказано, что они оставляют след в организме на всю жизнь. Так, однажды отравившись, можно потом страдать от диа-

бета, артрита, почечной недостаточности, гипертонии, сердечных приступов и инсультов. Повреждения почек, например, вызваны мощными токсинами, вырабатываемыми бактериями, которые провоцируют отравления. Артрит вызывает неадекватный иммунный ответ на патогены. Эти проблемы могут появиться в течение нескольких недель после отравления. А вот высокое давление даст о себе знать лишь через несколько лет.

Ученые считают, что *Escherichia coli* может привести к развитию почечной недостаточности и диабета; кампилобактер – к нарушениям функций ЖКТ, синдрому Гийена – Барре; сальмонеллы провоцируют артрит.

Информация взята из открытых источников

1. Диарея является частым симптомом при:
А) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;
Б) хроническом панкреатите;
В) желчнокаменной болезни;
Г) опухоли дистального отдела толстого кишечника.
2. Запоры характерны для:
А) хронического гастрита со сниженной секреторной функцией;
Б) болезни оперированного желудка;
В) хронического энтерита;
Г) спру;
Д) болезни Уиппла;
Е) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;
Ж) для всех перечисленных заболеваний;
З) ни для одного из перечисленных заболеваний.
3. Серовато-желтая окраска кала возникает:
А) при прекращении поступления желчи в кишечник;
Б) за счет билирубина у грудных детей;
В) за счет билирубина при гипермоторике тонкой кишки;
Г) при панкреатитах;
Д) при энтерите с ускоренной перистальтикой.
4. Рецидивирующие схваткообразные боли преимущественно в левом квадранте живота, выделение при приступе боли большого количества слизи при неизмененной слизистой оболочке кишечника характерны для:
А) хронического колита;
Б) хронического энтерита;
В) раздраженного кишечника;
Г) неспецифического язвенного колита;
Д) болезни Крона;
Е) всех перечисленных заболеваний.
5. Какой вид желтухи из нижеперечисленных не сопровождается неконъюгированной гипербилирубинемией:
А) паренхиматозная;
Б) гемолитическая;
В) синдром Жильбера;
Г) синдром Криглера–Нояра.
6. Какие из перечисленных изменений в биохимическом анализе крови характерны для механической желтухи:
А) неконъюгированная гипербилирубинемия, повышение уровня АЛТ, АСТ;
Б) конъюгированная гипербилирубинемия, резкое повышение уровня АЛТ, АСТ, холестерина;
В) конъюгированная гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы;
Г) неконъюгированная гипербилирубинемия;
Д) все перечисленные.
7. Укажите на симптом, не характерный для бродильной диспепсии:
А) вздутие и распирание живота;
Б) ухудшение после белковой пищи;
В) схваткообразные боли, уменьшающиеся после отхождения газов или стула;
Г) поносы.
8. Какая анемия не характерна для хронического энтерита:
А) железодефицитная;
Б) В₁₂-дефицитная;
В) гемолитическая.
9. Дефицит массы тела характерен для:
А) хронического энтерита;
Б) хронического колита.
10. Какой метод наиболее информативен в диагностике хронического колита:
А) иригография;
Б) исследование ферментов;
В) колоноскопия;
Г) дуоденография в условиях гипотонии.
11. Черно-коричневый, плотный кал:
А) характерен для мясной диеты;
Б) появляется после употребления в пищу черники, черной смородины;
В) появляется при приеме карболена, висмута;
Г) появляется при некрозе правого отдела толстой кишки;
Д) может появляться при гнилостной диспепсии.
12. Жидкий с плотными кусочками, свернувшейся слизью, кровью и гноем кал характерен для:
А) синдрома раздраженного кишечника;
Б) некротически-язвенного процесса в ректо-сигмоидальном отделе;
В) аллергического колита;
Г) энтерита с ускоренной перистальтикой;
Д) некроза правого отдела толстой кишки.
13. Гемолитические желтухи проявляются:
А) конъюгированной билирубинемией и повышением уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ;
Б) неконъюгированной билирубинемией и повышением уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ;
В) неконъюгированной гипербилирубинемией;
Г) конъюгированной гипербилирубинемией;
Д) ни одним из перечисленных.
14. Паренхиматозная желтуха не наблюдается при:
А) вирусном гепатите;
Б) раке печени;
В) болезни Минковского – Шоффара;
Г) циррозе печени;
Д) всех перечисленных заболеваниях.
15. Какие биохимические показатели указывают на наличие синдрома холестаза:
А) диспротеинемия, изменения тимоловой и сулемовой проб;
Б) повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы, гиперхолестеринемия;
В) повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ4, ЛДГ5;
Г) повышение уровня амилазы.
16. Первым лабораторно обнаруживаемым нарушением у больных с вирусным гепатитом является:
А) гипертрансаминаземия;
Б) гипербилирубинемия;
В) билирубинурия;
Г) повышение уровня щелочной фосфатазы;
Д) удлинение протромбинового времени.
17. Какой из перечисленных симптомов является основным клиническим признаком холестаза:
А) «печеночные» ладони;
Б) кожный зуд;
В) сосудистые звездочки;
Г) астенизация.

18. Всасывание железа в кишечнике наиболее интенсивно происходит из:

- А)** мясных продуктов и печени;
- Б)** фруктов;
- В)** яблок;
- Г)** моркови;
- Д)** сыра.

19. Снижение синтетической функции печени проявляется:

- А)** гипоальбуминемией;
- Б)** гипопротромбинемией;
- В)** гипохолестеринемией;
- Г)** гаптоглобулинемией;
- Д)** гипоферментемией.

20. Обилие стекловидной слизи в кале характерно для:

- А)** синдрома раздраженного кишечника;
- Б)** некротически-язвенного процесса в ректо-сигмоидальном отделе;
- В)** аллергического колита;
- Г)** энтерита с ускоренной перистальтикой;
- Д)** некроза правого отдела толстой кишки.

21. Показаниями для выполнения УЗИ органов брюшной полости являются:

- А)** подозрение на наличие объемных образований в брюшной полости;
- Б)** увеличение органов брюшной полости;
- В)** подозрение на наличие асцита;
- Г)** оценка васкуляризации опухолей печени;
- Д)** проведение тонкоигольной аспирационной биопсии.

22. Показаниями для рентгеноконтрастного исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки являются:

- А)** дисфагия;
- Б)** изжога;
- В)** боль в грудной клетке;
- Г)** рвота;
- Д)** диагностика нарушений моторики указанных отделов ЖКТ.

23. Недостатками рентгеноконтрастного исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки являются:

- А)** риск аспирации;
- Б)** плохая детализация слизистой;
- В)** невозможность биопсии;
- Г)** низкая чувствительность в выявлении раннего рака;
- Д)** газы и жировая клетчатка затеняют данные.

24. Ценкеровские дивертикулы имеют характерную локализацию в:

- А)** задней стенке глотки и пищевода;
- Б)** средней трети пищевода;
- В)** нижней трети пищевода;
- Г)** абдоминальной части пищевода;
- Д)** поддиафрагмальной части пищевода.

25. Жгучие боли у основания мечевидного отростка с иррадиацией в область сердца, возникающие и усиливающиеся через полчаса после еды, при физической нагрузке и наклоне туловища, не купируются полностью при приеме алгелдрата + магнезия гидроксида, отмечаются также отрыжка воздухом, приступы удушья, кашель. При рентгенологическом исследовании с барием отме-

чается рефлюкс контрастной массы из желудка в пищевод. Все это позволяет заподозрить:

- А)** аксиальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагит;
- Б)** рак пищевода;
- В)** бронхиальную астму;
- Г)** хронический гастрит;
- Д)** ахалазию пищевода.

26. Острый катаральный эзофагит может дать:

- А)** острое кровотечение;
- Б)** микрокровотечение (диапедезное);
- В)** перфорацию;
- Г)** стенозы;
- Д)** пневмонии.

27. Наиболее частыми ранними осложнениями пептической язвы являются:

- А)** кровотечение;
- Б)** стенозы;
- В)** малигнизация;
- Г)** пенетрация;
- Д)** перфорация.

28. Для эзофагоспазма характерны:

- А)** дисфагия непостоянная на жидкую пищу;
- Б)** боли за грудиной при волнении;
- В)** регургитация;
- Г)** жжение за грудиной;
- Д)** гиперсаливация.

29. Больная А., 56 лет, поступила с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту и чувство горечи во рту по утрам, умеренный зуд кожи. В анамнезе холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Боли в правом подреберье длятся от нескольких часов до 2-х сут и повторяются по несколько раз в месяц. Последнее время у больной стали возникать приступы болей в правом подреберье. При осмотре – повышенного питания, иктеричность склер и кожных покровов, температура тела 37,5°C. Тоны сердца приглушены, пульс – 82/мин, ритмичный, АД – 135/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, болезненна при пальпации. Предварительный диагноз в этом случае:

- А)** хронический гепатит;
- Б)** хронический рецидивирующий панкреатит;
- В)** постхолецистэктомический синдром;
- Г)** рак головки поджелудочной железы;
- Д)** холангит.

30. Гипокинетическая форма дискинезии желчного пузыря характеризуется:

- А)** частым сочетанием с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и гастродуоденитом;
- Б)** при рентгеновском исследовании выявляются удлиненный желчный пузырь и замедление его опорожнения;
- В)** ноющими и распирающими болями в правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку и ключицу;
- Г)** диспепсическими расстройствами;
- Д)** нейровегетативным синдромом.

Ответы на вопросы:

1 – Б. **2** – Е. **3** – Г. **4** – В. **5** – А. **6** – В. **7** – Б. **8** – В. **9** – А. **10** – В. **11** – А, Б, В, Д. **12** – Б. **13** – В. **14** – В. **15** – Б. **16** – А. **17** – Б. **18** – А. **19** – А, Б, В. **20** – А, В. **21** – А, Б, В, Д. **22** – А, Б, В, Г, Д. **23** – А, Б, В, Г. **24** – А. **25** – А. **26** – Б. **27** – А. **28** – А, Б. **29** – Д. **30** – А, Б, В, Г, Д.

Задача № 1

У больного 40 лет вскоре после проведенной диагностической эзофагогастроскопии появились резкие боли за грудиной, иррадиирующие в спину и левое плечо, однократная рвота с примесью алой крови.

При осмотре: состояние больного средней тяжести. Живот мягкий, безболезненный. Температура тела – 37,2°C, лейкоциты – $10 \times 10^9/\text{л}$.

1. Предварительный диагноз:

- А) острый инфаркт миокарда;
- Б) кровотечение из расширенных вен пищевода;
- В) повреждение пищевода;
- Г) перфоративная язва желудка;
- Д) синдром Мелори – Вейса.

2. Наиболее информативные диагностические методы для уточнения диагноза:

- А) обзорная рентгенография грудной и брюшной полости;
- Б) эзофагогастродуоденоскопия;
- В) Р-исследование пищевода с водорастворимым контрастом;
- Г) ЭКГ;
- Д) УЗИ органов брюшной полости.

Задача № 2

Больной М., 46 лет, длительно страдает язвенной болезнью желудка. В течение последних 2-х нед стал отмечать боли в эпигастральной области через 15–20 мин после приема пищи. Сегодня утром отметил выраженную слабость и обильный черный жидкий стул.

При осмотре: состояние больного тяжелое. Кожные покровы бледные, отмечаются липкий пот, тахикардия до 100 уд./мин, АД снизилось до 90/50 мм рт. ст.

Наиболее вероятный диагноз:

- А) кровотечение из язвы желудка;
- Б) перфорация язвы желудка;
- В) геморроидальное кровотечение;
- Г) острый панкреатит;
- Д) мезентериальный тромбоз.

Задача № 3

Больной Б., 55 лет, жалуется на выделение малоизмененной крови со слизью из заднего прохода во время и помимо дефекации, чувство неполного опорожнения. Указанные жалобы появились и прогрессируют последние 2–3 мес.

1. С какого исследования следует начать в данном случае: с

- А) пальцевого исследования прямой кишки;
- Б) УЗИ;

- В) анализа кала на скрытую кровь;
- Г) ирригоскопии;
- Д) аноскопии.

2. Предполагаемый диагноз:

- А) полип прямой кишки;
- Б) неспецифический язвенный колит;
- В) рак прямой кишки;
- Г) анальная трещина;
- Д) болезнь Крона.

Задача № 4

Больная В., 35 лет, обратилась к врачу с жалобами на тупые, ноющие боли в области правого подреберья, которые обычно возникают через 1–3 ч после приема обильной, особенно жирной пищи, и жареных блюд, ощущение горечи во рту, отрыжку воздухом, тошноту, вздутие живота, неустойчивый стул. Больна несколько лет.

Объективно: температура тела 37,2°C. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, розового цвета. Подкожно-жировая клетчатка развита чрезмерно. Легкие и сердце без патологии. Язык обложен желтовато-коричневым налетом. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Печень и селезенка не пальпируются.

Сформулируйте предварительный диагноз.

Задача № 5

К врачу обратилась женщина 27 лет, с жалобами на тупые, распирающие боли вокруг пупка, возникающие через 3–4 ч после еды, вздутие живота, сильное урчание в животе, обильный жидкий стул 2–3 р./сут, слабость, быструю утомляемость, похудание. Отмечается непереносимость молока. Ухудшение состояния провоцируется приемом острой пищи. Эти симптомы беспокоят в течение 2-х лет.

Объективно: температура тела 36,9°C. Состояние удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые, бледные, сухие. В углах рта определяются «заеды». Подкожно-жировой слой развит недостаточно. Со стороны легких и сердца патологии нет. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, умеренно болезненный в околопупочной области.

Сформулируйте предварительный диагноз.

Эталоны ответов:

Задача № 1. 1 – В. 2 – А, Б, В, Г, Д.

Задача № 2. А.

Задача № 3. 1 – А. 2 – В.

Задача № 4. Хронический холецистит в стадии обострения.

Задача № 5. Хронический энтерит в стадии обострения.

План мероприятий по гастроэнтерологии на 2014 г.

- **Региональная научно-практическая конференция «Предопухольные заболевания органов пищеварения»**
6 июня, Томск, НИИ онкологии СО РАМН, пер. Кооперативный, д. 5. СибГМУ, кафедра терапии ФПК и ППС
- **6-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2014»**
5–6 июня, Санкт-Петербург, отель «Crowne Plaza Airport****», ул. Стартовая, д. 6, ст. метро «Московская»
- **23-я научно-практическая конференция по гастроэнтерологии «Заболевания органов пищеварения: фармакотерапия с позиций доказательной медицины»**
9 июля, Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- **Республиканская конференция-симпозиум по диагностике и лечению хеликобактериоза**
22 июля, Нальчик. Тел. для справок: +7 812 380-76-99
- **XXI Международный конгресс Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ**
10–12 сентября, Пермь, выставочный центр «Пермская ярмарка», бульв. Гагарина, д. 65
- **V республиканская конференция «Новое в гастроэнтерологии, гепатологии, панкреатологии»**
25 сентября, Нальчик, гостиница «Синдика Интур-отель», ул. Пирогова, д. 8
- **XX Российская гастроэнтерологическая неделя**
6–8 октября, Москва, Российская академия народного хозяйства и госслужбы при президенте РФ, пр-т Вернадского, д. 84, ст. метро «Юго-Западная». Тел. для справок: +7 926 213-25-52
- **Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии»**
23–24 октября, Смоленск, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Крупской, д. 28. Тел. для справок +7 499 199-97-23
- **XII краевая конференция гастроэнтерологов, терапевтов, инфекционистов, педиатров, хирургов «Профилактика и реабилитация заболеваний органов пищеварения»**
31 октября, Ставрополь, Ставропольский государственный медицинский университет (актовый зал), ул. Мира, д. 310
- **Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Нарушение кишечной микрофлоры у больных функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника. Нужна ли их коррекция?»**
21 ноября, Москва, ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России, ул. Салаяма Адила, д. 2
- **VI школа гепатологов ЮФО и СКФО «Вирусные заболевания печени: новое в терапии и диагностике»**
28 ноября, Кисловодск, санаторий «Долина нарзанов», ул. Урицкого, д. 1

РМЖ

№ 15, 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. Карлов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.С. Савельев

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

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиспа

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 «ВИВА-СТАР»
Адрес: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50000 экз. Заказ № 153963

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



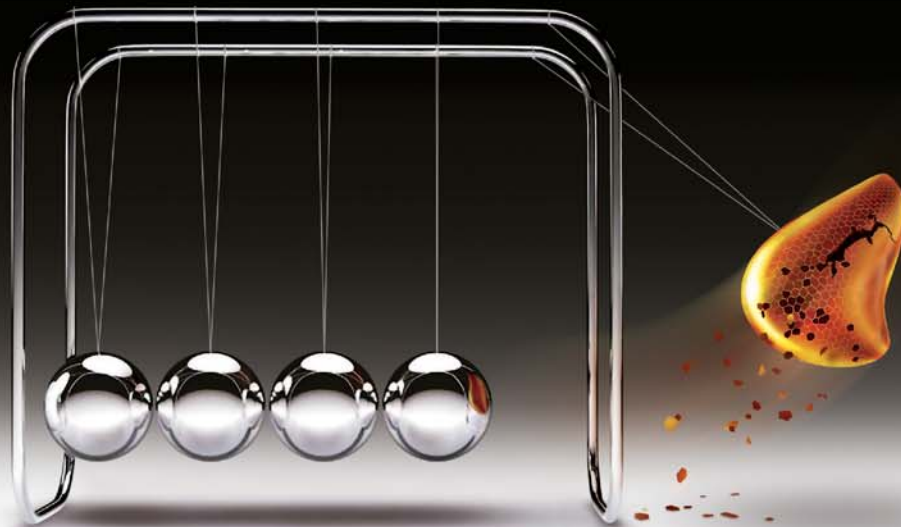
**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



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

ПЕЧЕНЬ

МОЖЕТ БЫТЬ ПОД УДАРОМ*



Нарушения обмена веществ и множество заболеваний могут оказать негативное влияние на состояние печени¹. Не забывайте о печени, проводя обследования и назначая терапию пациентам.



2 капсулы **3** раза²
во время еды в день



Действие подтверждено клиническими исследованиями³⁻⁶

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

*Печень может не заявить о себе вплоть до проявления серьезных проблем.
¹Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdzik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 643-659. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н П №011496/01. ³Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q ilu.* 2000; 15:277-278. ⁴Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann K.J., Johannes K.J. Randomised placebo-controlled double-blind trial on "essential" phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med. Chir. Digest.* 1988; 17: 61-85. ⁵Niederau C., Strohmeyer G., Heintges T., Peter K., Gopfert E. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Leich Study Group. Hepatogastroenterology.* 1998; 45: 797-804. ⁶Sas E., Grinevich V., Kravchuk O., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Results of randomized blinded prospective clinical study. *Journal of Hepatology.* 2011; 54: S207

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационный номер и дата. П №011496/01-10.08.10. Торговое название. Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма. Капсулы. Состав. В 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа. Гепатопротекторное средство. Код АТХ. A05C. Показания к применению. Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дегенерация печени различной этиологии, алкогольный гепатит, токсические поражения печени, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания. Индивидуальная непереносимость препарата. Детский возраст — до 12 лет. Способ применения и дозы. По 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограниченна. Побочное действие. Желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Эссенциале® форте Н назначается в составе комплексной терапии. Реклама.