

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

7  
2013

гастроэнтерология №1



## Тема номера

### Хирургическая гастроэнтерология

Интервью с профессором А.С. ЕРМОЛОВЫМ

Железа карбоксимальтозат в схемах терапии больных с кровотечениями из верхних отделов пищеварительного канала

Применение эссенциальных фосфолипидов в качестве фармаконутрицевтиков

Методы лечения патологии, осложненной холестазом: выбор фармакотерапевтической тактики при хирургических вмешательствах

Комплексный подход к профилактике послеоперационного гепаторенального синдрома

## Лекции для врачей

Формирование индивидуальной диеты, включающей безглютеновые продукты, для пациентов с целиакией

# Valpiform'

Expertise - France



Продукты без глютена  
и аллергенов \*



(\*) Продукция не содержит глютен: в соответствии с Положением ЕС №41/2009 от 20 января 2009 года. Техническим регламентом Таможенного Союза - ТР ТС 027/2012. - Продукция не содержит аллергены: гарантированность гипоаллергенных свойств продукции может варьироваться в зависимости от продукта, принимаемая во внимание результаты последних научно-технических исследований.

Реклама

## Преимущества продукции «VALPIFORM»:

- Оптимальные гарантии для наибольшей безопасности вашего здоровья
- Ряд продуктов гарантированно не содержит аллергенов (обозначено соответствующей маркировкой).



Не содержит пшеницу\*



Не содержит молоко\*



Не содержит яйца\*



Не содержит арахис\*



Не содержит сою\*



Не содержит лактозу\*

Генеральный директор  
издательского дома

Группы компаний «Медфорум»  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта  
И. КИРЕЕВА  
(fgastro@mail.ru)

Научный редактор номера  
Л.Н. КОСТЮЧЕНКО

Председатель редакционного совета  
О.Н. МИНУШКИН (Москва)

Редакционный совет

Е.А. БЕЛОУСОВА (Москва)  
Ю.В. ВАСИЛЬЕВ (Москва)  
И.В. ЗВЕРКОВ (Москва)  
В.А. ИСАКОВ (Москва)  
А.В. КАЛИНИН (Москва)  
Л.Б. ЛАЗЕБНИК (Москва)  
В.А. МАКСИМОВ (Москва)  
П.А. НИКИФОРОВ (Москва)  
М.Ф. ОСИПЕНКО (Новосибирск)  
В.Д. ПАСЕЧНИКОВ (Ставрополь)  
С.К. ТЕРНОВОЙ (Москва)  
Е.И. ТКАЧЕНКО (Санкт-Петербург)  
В.В. ЦУКАНОВ (Красноярск)

Редакция журнала

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. КНЯЗЕВА

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Набор Е. ВИНОГРАДОВА

Верстка А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

© Издательский дом

Группы компаний «Медфорум»  
ISSN 2307-3586

127422, Москва,

ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии  
ООО «Издательство Юлис»  
Тираж: 20 тыс. экз.

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Любое воспроизведение  
материалов и их фрагментов возможно только  
с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Слово научного редактора	3
Профессор А.С. ЕРМОЛОВ: «Доля экстренных хирургических вмешательств в гастроэнтерологии будет уменьшаться, а плановых операций – расти»	4
Д.С. ЗУБКОВ Право пациента на выбор врача и медицинской организации	8

## Тема номера: Хирургическая гастроэнтерология

М.Д. ДИБИРОВ Гастродуоденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста	12
Л.Н. КОСТЮЧЕНКО Современные тенденции нутриционной поддержки	20
М.Д. ДИБИРОВ Лечение синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе	28
М.В. КОСТЮЧЕНКО Холестаг в хирургии: современный взгляд на проблему	34
В.Ф. ЗУБРИЦКИЙ, Н.В. ГИБАДУЛИН, М.В. КОСТЮЧЕНКО Профилактика послеоперационного гепаторенального синдрома	42

## Лекции для врачей

Ю.А. ЛЫСИКОВ Непереносимость глютена с позиций физиологии пищеварения	50
О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Т.Р. ГРИШИНА, И.С. РЕЙЕР, Е.В. ГАРАСЬКО Механизмы молекулярного воздействия метаболического пребиотика Хилак форте на кишечную флору и обмен витаминов	58

**Scientific Editor**

L.N. KOSTYUCHENKO

**Chairman of the Editorial Council**

O.N. MINUSHKIN

**Editorial Council**

Ye.A. BELOUSOVA,

Yu.V. VASILIEV,

I.V. ZVERKOV,

V.A. ISAKOV,

A.V. KALININ,

L.B. LAZEBNIK,

V.A. MAKSIMOV,

P.A. NIKIFOROV,

M.F. OSIPENKO,

V.D. PASECHNIKOV,

S.K. TERNOVOY,

Ye.I. TKACHENKO,

V.V. TSUKANOV

© **Medforum Publishing House**

ISSN 2307-3586

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN,

sinmed1@mail.ru

**Advertising manager**

I. KIREYEVA,

fgastro@mail.ru

**Managing editor**

O. PARPARA,

iredaktor@webmed.ru

# Contents

## People. The events. Date

Editorial	3
Professor A.S. YERMOLOV: 'Rates of emergency gastroenterological operations will decline, and the proportion of elective surgical procedures will grow'	4
Patients' right to choose physician and medical provider	8

## Issue subject: Surgical gastroenterology

M.D. DIBIROV Gastroduodenal bleedings in elderly population	12
L.N. KOSTYUCHENKO Current trends in nutritional support	20
M.D. DIBIROV Treatment of intestinal failure syndrome in pancreonecrosis	28
M.V. KOSTYUCHENKO Current approach to cholestasis in surgery	34
V.F. ZUBRITSKY, N.V. GIBADULIN, M.V. KOSTYUCHENKO Prevention of post-operation hepatorenal syndrome	42

## Clinical lectures

Yu.A. LYSIKOV Gluten intolerance from the position of physiology of digestive system	50
O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, T.R. GRISHINA, I.S. REYER, Ye.V. GARASKO Mechanisms of molecular effects of metabolic prebiotic Hylak forte on intestinal flora and vitamin metabolism	58



*Людмила Николаевна Костюченко,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент Российской  
академии естествознания (РАЕ)*

# Слово научного редактора

*Уважаемые коллеги, дорогие читатели!*

Вашему вниманию предлагается первый в этом году номер журнала «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология». Он посвящен, главным образом, проблемам хирургической гастроэнтерологии и смежных областей медицины, в том числе коррекции расстройств гомеостаза при различных заболеваниях гастроэнтерологического профиля. Интересна современная концепция профилактики послеоперационной гепаторенальной дисфункции в неотложной абдоминальной хирургии, основанная на прогнозировании и профилактике этих грозных осложнений. Большой интерес представляют статьи в рубрике «Клинические исследования», касающиеся тактики комплексного лечения ряда хирургических заболеваний с использованием консервативной медикаментозной поддержки, индивидуально определяемой в каждом конкретном случае. Подробно освещены современные подходы к ведению пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, панкреатитами. Рассматриваются вопросы, касающиеся ликвидации белково-энергетического дефицита под прикрытием фармаконутрицевтиков при использовании новых хирургических технологий.

Внимания заслуживают оригинальные статьи, посвященные лечению синдрома холестаза и профилактике прогрессирования печеночной дисфункции у хирургических больных, где приводятся собственные данные биохимических исследований при комплексном лечении с применением современных препаратов спазмолитического действия.

Интересна оригинальная статья, посвященная механизмам развития гиперчувствительности к белкам злаковых культур при различных заболеваниях пищеварительной системы (в том числе при целиакии) и их хирургических осложнениях.

В журнале публикуется интервью с членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук (РАМН), доктором медицинских наук, профессором, главным хирургом Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующим кафедрой хирургии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Минздрава России А.С. Ермоловым, посвященное проблемам и тенденциям развития гастроэнтерологической науки в XXI столетии, а также новым направлениям в подготовке хирургов, гастроэнтерологов, врачей смежных специальностей.

Редационный совет выражает уверенность, что журнал будет полезен как врачам гастроэнтерологам, хирургам, терапевтам, реаниматологам, геронтологам в их практической деятельности, так и научным работникам в построении новых интересных подходов к совершенствованию тактики лечения гастроэнтерологических заболеваний. ●



# Профессор А.С. ЕРМОЛОВ: «Доля экстренных хирургических вмешательств в гастроэнтерологии будет уменьшаться, а плановых операций – расти»



Несмотря на эффективность фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возможность компенсировать состояние у многих пациентов или даже добиться полного выздоровления, используя современные препараты и новые схемы лечения, роль хирургов в современной гастроэнтерологии трудно переоценить: экстренные хирургические вмешательства по-прежнему спасают жизни, а плановые операции избавляют пациентов от мучительных симптомов и отдаленных последствий хронических заболеваний. О качестве оказания хирургической помощи пациентам с заболеваниями ЖКТ, о проблемах и достижениях московских хирургов – в беседе с членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, академиком Международной академии наук, главным хирургом Департамента здравоохранения города Москвы, доктором медицинских наук, профессором Александром Сергеевичем ЕРМОЛОВЫМ.



## Актуальное интервью

**– Александр Сергеевич, с какими гастроэнтерологическими заболеваниями Вам и Вашим коллегам-хирургам приходится сталкиваться наиболее часто?**

– Действительно, в ряде случаев пациентам с различными заболеваниями ЖКТ приходится обращаться за хирургической помощью. В первую очередь, это больные с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, нуждающиеся в неотложном вмешательстве, – пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями, перфорацией полых органов брюшной полости, острым холециститом, аппендицитом и панкреатитом. Ежегодно в лечебных учреждениях города Москвы с этой патологией лечится около 50 тыс. больных.

**– Какие тенденции в хирургической гастроэнтерологии Вы бы отметили как наиболее актуальные? Кто сегодня является пациентом гастроэнтерологического профиля, нуждающимся в хирургическом лечении?**

– В целом уменьшается количество больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, выявляется значительно меньше осложнений, требующих хирургического вмешательства. Например, 20 лет назад при язвенной болезни основным показанием к хирургическому вмешательству служил стеноз выходного отдела желудка или начального отдела луковицы двенадцатиперстной кишки. Сегодня же это показание встречается значительно реже, что связано с повышением качества медикаментозного лечения язвенной болезни. Количество пациентов с данным диагнозом во всем мире неуклонно уменьшается, и, конечно, это соответствующим образом отражается на статистических показателях в нашей стране. Частота других осложнений язвенной болезни, таких как язвенные гастродуоденальные кровотечения (ЯГДК), прободные язвы, за последние годы не изменилась. Они по-прежнему регулярно встречаются в нашей практике.

В последнее время несколько сократилось количество поступающих в стационары пациентов с острым холециститом, нуждающихся в неотложном хирургическом вмешательстве. Это связано с расширением диагностических возможностей – теперь диагноз «желчнокаменная болезнь» (ЖКБ) ставится амбулаторно на ранних сроках заболевания. Как результат, уменьшается количество пациентов с обтурационной желтухой и острым воспалением желчного пузыря, а 20–30 лет назад именно эти состояния чаще всего были показаниями к холецистэктомии. Растет число больных, поступающих в стационары с неосложненной желчнокаменной болезнью, они оперируются в плановом порядке.

Я думаю, в будущем сохранится следующая тенденция: доля экстренных операций будет уменьшаться,

а плановых – расти. Это нормально для цивилизованного общества и свидетельствует о качественной работе амбулаторного звена.

Еще одной положительной тенденцией, о которой я хотел бы упомянуть, является наблюдающееся в последнее время снижение общей летальности при лечении экстренных хирургических заболеваний органов брюшной полости. В 2007 г. этот показатель составил 2,1%, а в 2011 г. – 1,4%, что связано с внедрением новых хирургических технологий, улучшением медикаментозного обеспечения. Широкое использование в практике антибактериальных и иммунных препаратов, а также лекарственных средств, влияющих непосредственно на функции определенных органов, позволило нам существенно повысить выживаемость пациентов. Вообще роль адекватной медикаментозной терапии в лечении хирургических больных очень высока, ведь пациента необходимо, если есть такая возможность, готовить к операции, лечить сопутствующие заболевания, чрезвычайно важна медикаментозная терапия и в послеоперационном периоде.

**– Как Вы оцениваете качество оказания хирургической помощи, в том числе неотложной помощи пациентам гастроэнтерологического профиля, в Москве?**

– Высокое качество оказания неотложной помощи пациентам с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости – это не только спасенные жизни конкретных больных, но и индикатор состояния здравоохранения в целом. Распространенность этих заболеваний огромна, и по исходам их лечения можно сделать вывод о состоянии и возможностях как диагностической, так и терапевтической базы региона. Неудовлетворительные показатели должны привлечь внимание организаторов здравоохранения всех уровней и способствовать принятию соответствующих мер.

Являясь главным хирургом Департамента здравоохранения города Москвы на протяжении 20 лет, я, конечно, вижу определенные изменения. Во-первых, наблюдается повышение результативности хирургического лечения. Если в 1970-х гг. летальность при остром холецистите в Москве была около 10%, то на сегодняшний день она составляет всего 0,5%. Во-вторых, все чаще хирургическое лечение применяется своевременно, еще до развития тяжелых осложнений. Благодаря современным диагностическим методикам пациентам раньше ставится правильный диагноз и они раньше поступают в стационар. Кроме того, на выживаемость и другие показатели, отражающие качество оказания хирургической помощи, безусловно, влияет повсеместное распространение малоинвазивных методов. Так, для хирургии острого холецистита во всех клиниках Москвы сегодня используют лапароскопическую технику, что

гастроэнтерология



## Актуальное интервью

гастроэнтерология

снижает летальность, уменьшает количество послеоперационных осложнений и дней, проведенных в стационаре.

**– Насколько перспективна лапароскопическая хирургия и есть ли еще примеры успешных современных методик, применяемых в гастроэнтерологической хирургии?**

– Я думаю, что в дальнейшем лапароскопия будет использоваться все чаще. Несколько лет назад эта методика применялась примерно в 50% случаев, сейчас – в 60–70%. В некоторых лечебных учреждениях частота использования лапароскопической техники достигает 90%, а традиционные открытые операции совершаются лишь при наличии противопоказаний к использованию нового метода. Лапароскопия хорошо зарекомендовала себя, например, в лечении пациентов с острым аппендицитом.

Есть и другие примеры удачного внедрения новых технологий в клиническую практику. Так, при использовании современных синтетических сеток удается улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с ущемленной грыжей брюшной стенки, уменьшить риск развития тяжелых послеоперационных осложнений и рецидивов.

Еще одно замечательное изобретение человеческого ума – робот-хирург «Да Винчи», позволяющий автоматически проводить операции. Овладеть техникой использования хирургического робота вполне реально, приобрести его – тоже, а польза от его применения огромна. Благодаря автоматизированной хирургии мы меньше травмируем ткани, получаем возможность удалить патологически измененные ткани без повреждения нервов, сосудов, сохранить трофику прилежащих тканей и получить если не идеальные, то приближенные к идеальным результаты.

**– Как Вы оцениваете уровень подготовки хирургов в нашей стране?**

– Система последипломного обучения врачей в СССР, а позже в Российской Федерации работает достаточно хорошо. В нашей стране существует целый ряд учебных заведений, где врач может и должен регулярно проходить тематическое или специализированное усовершенствование – без этого невозможна аттестация и получение следующей квалификационной категории. В то же время сегодня, пожалуй, необходимо более широкое внедрение так называемых симуляционных методов обучения, предполагающих использование манекенов и других устройств для освоения тех или иных хирургических техник, например эндоскопического вмешательства. Пока эти методы применяются не везде, но со временем, я надеюсь, ситуация изменится.

Говоря о подготовке хирургов, не могу не отметить, что, например, Департамент здравоохранения города Москвы имеет возможность отправлять врачей учиться в зарубежные клиники, где они осваивают новые методики, которые впоследствии применяются и в московских клиниках.

Являясь председателем аттестационной комиссии по хирургии, проводя аттестацию специалистов, я вижу, что квалификационная категория того или иного хирурга не всегда определяется его способностями. В городе есть много лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), занимающихся стандартной, общепринятой хирургией – там проводятся обычные операции, потребность в которых неизменно высока. Но есть и лечебные учреждения, в которых осваиваются и активно внедряются новые технологии, ведется их преподавание. Хирурги, работающие в клиниках со стандартным подходом к лечебному процессу, будут иметь первую или вторую категорию, в то время как специалисты из высокотехнологичных ЛПУ, скорее всего, получат высшую категорию. Но это не означает, что хирурги второй категории «плохие», они просто выполняют определенный набор операций. Для того чтобы проводить по-настоящему сложные хирургические вмешательства, недостаточно просто обучить хирургов, нужно обладать соответствующей диагностической аппаратурой, располагать широким ассортиментом лекарственных средств, знать схемы их применения и уметь оценивать эффективность использования этих препаратов. На базе ЛПУ, где применяются новейшие технологии, как правило, проводятся научные исследования, работающие в них врачи пишут научные статьи и защищают диссертации. Именно эти учреждения способствуют внедрению новых высокоэффективных методов лечения.

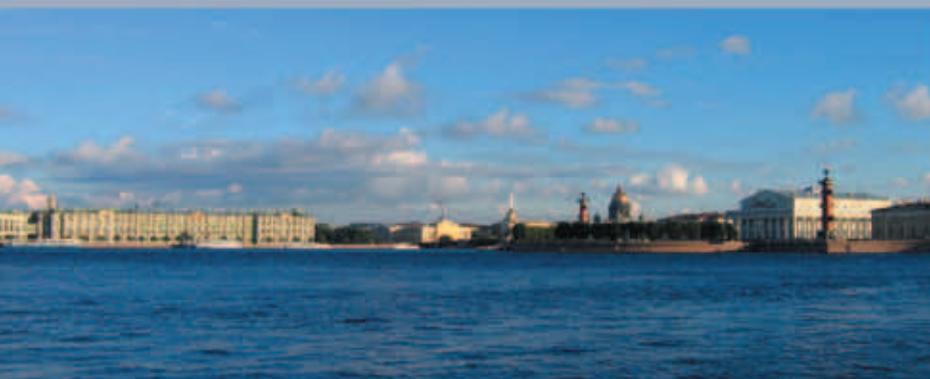
Хотелось бы, чтобы врачи высшей квалификационной категории получали большую материальную компенсацию за свой труд и им не приходилось бы отвлекаться на дополнительную консультативную работу, дежурства, уделяя, таким образом, меньше времени и сил научному поиску. Изменение подобной ситуации позволит ускорить проведение научных исследований, что в конечном счете приведет к повышению качества лечения многих пациентов, нуждающихся в хирургических вмешательствах. Внедрение новейших научных достижений и инновационных технологий в клиническую практику – очень важная задача. По мере расширения сферы применения современных методик не стоит забывать и о постулатах и достижениях традиционной медицины, ведь недаром мы до сих пор лечим пациентов, руководствуясь главным принципом этики Гиппократова – «не навреди». ☉

Беседовала Анна Лозовская

# 13-й Съезд Научного общества гастроэнтерологов России

17-я Северо-Западная научная конференция  
«Санкт-Петербург - Фармакотерапия-2013»

7-й Санкт-Петербургский  
гепатологический конгресс



11-12 марта  
2013 года

Конгресс-холл «Московский»  
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»  
Санкт-Петербург, Московский пр., д.97а

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)  
[info@gastroforum.ru](mailto:info@gastroforum.ru)  
[gastroforum@bk.ru](mailto:gastroforum@bk.ru)  
+7 (812) 644-53-44





# Право пациента на выбор врача и медицинской организации

*Право пациента на выбор врача и медицинской организации закреплено в законе уже два десятка лет. Однако даже в таком общеизвестном и на первый взгляд понятном разделе медицинского права таятся подводные камни, и в практике правоприменения могут возникать различные сложности и ограничения. По данному аспекту консультирует главный юрист Ассоциации травматологов-ортопедов Д.С. ЗУБКОВ.*

## **Врач и пациент: кто кого выбирает?**

В процессе оказания медицинской помощи врач-специалист сталкивается с необходимостью направлять пациента на консультацию к специалистам в медицинские организации другого профиля в пределах своего учреждения или (за неимением таковых) в другие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), а также в аналогичных ситуациях – для оказания специализированной медицинской помощи по ряду направлений, отсутствующих в ЛПУ, куда больной обратился. При этом врач обязан соблюдать порядок реализации пациентом права на выбор врача и медицинской организации, который определен законом. Для уточнения особенностей реализации данного права на практике, прежде всего, необходимо определиться, в каких ситуациях законодательство дает пациенту право на выбор врача и медицинской организации. В части 1 статьи 21 Федерального зако-

на от 21.11.2011 № 323 (далее – ФЗ № 323) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» указано, что выбор медицинской организации и врача осуществляется гражданином «при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». В указанную программу входят медицинские организации, работающие в системе обязательного медицинского страхования (ОМС), ведомственные медицинские организации и иные медицинские организации, подведомственные Федеральному медико-биологическому агентству (ФМБА) России.

В указанной выше статье закона содержится чрезвычайно важное положение – непременным условием выбора пациентом врача является согласие этого врача.

Еще одно нововведение законодательства в духе времени касается информационного обеспечения пациента с целью создания для него условий осознанного выбо-

ра врача и медицинской организации. В соответствии с частью 7 статьи 21 ФЗ № 323 гражданин имеет право на получение информации в доступной для него форме, в том числе размещенной в информационно-телекоммуникационной сети Интернет, о медицинской организации, об осуществляемой ею медицинской деятельности, о врачах (в том числе уровне их образования и квалификации). При этом работодатель имеет право разместить в открытом доступе информацию только о квалификации и образовании врача. Личная жизнь работника должна оставаться неприкосновенной и не подлежащей разглашению.

При реализации рассматриваемого права пациента еще одно ограничение заключается в том, что пациент имеет право выбирать врача и медицинскую организацию не чаще одного раза в год (за исключением случаев изменения места жительства или места пребывания гражданина). Такое ограничение вполне разумно, так



## Консультация юриста

как направлено на предотвращение случаев потребительского экстремизма, когда некоторые пациенты претендуют на смену лечащего врача чуть ли не каждые два дня.

### Процедура выбора медицинской организации и врача

Кому же законодательство предоставляет право на выбор медицинской организации и врача? Рассматриваемое право пациента (наряду с еще 10 правами) дано не только гражданам Российской Федерации, но (при определенных условиях) и ряду граждан других государств, а также ряду лиц без гражданства, пребывающих в России. Для ряда категорий граждан предусмотрен особый порядок выбора медицинской организации. Так, выбор медицинской организации гражданами, проживающими в закрытых административно-территориальных образованиях, на территориях с опасными для здоровья человека физическими, химическими и биологическими факторами, включенных в соответствующий перечень, а также выбор ЛПУ работниками организаций, включенных в перечень организаций отдельных отраслей промышленности с особо опасными условиями труда, осуществляется, согласно постановлению Правительства РФ от 26.07.2012 № 770, из числа федеральных медицинских организаций, подведомственных ФМБА России, по месту их жительства или работы. Перечень закрытых административно-территориальных образований приведен в постановлении Правительства РФ от 05.07.2001 № 508. В целом же перечень организаций и территорий, подлежащих обслуживанию ФМБА России, утвержден распоряжением Правительства РФ от 21.08.2006 № 1156-р. Военнослужащие и приравненные к ним лица в соответствии со статьей 25 ФЗ № 323 имеют право на получение медицинской помощи в ведомствен-

ных медицинских организациях. Прикрепление сотрудников органов внутренних дел Российской Федерации, Государственной противопожарной службы МЧС России, уголовно-исполнительной системы к амбулаторно-поликлиническим учреждениям МВД России производится на основании списков, составляемых кадровыми органами указанных федеральных органов исполнительной власти. Прикрепление сотрудников указанных ведомств, уволенных со службы, на медицинское обслуживание к медицинским учреждениям МВД России производится по направлению соответствующих пенсионных органов. Прикрепление членов семей офицеров и сотрудников на медицинское обслуживание к медицинским учреждениям федеральных органов исполнительной власти осуществляется по территориальному принципу на основании документов, подтверждающих их статус (постановления Правительства РФ от 31.12.2004 № 911 и от 30.12.2011 № 1232). Задержанным полицией лицам в состоянии, требующем срочного медицинского вмешательства, согласно постановлению Правительства РФ от 16.04.2012 № 301 помощь оказывает выездная бригада скорой медицинской помощи (в том числе соответствующего подчинения).

Подозреваемым и обвиняемым в совершении преступлений медицинскую помощь оказывают медицинские работники изоляторов временного содержания органов внутренних дел. В случае отсутствия в ИВС медицинских работников их функции возлагаются на медицинских работников здравпункта городского, районного и линейного органа внутренних дел (приказ МВД РФ № 1115 и Министерства здравоохранения РФ № 475 от 31.12.1999) на основании подписанных соответствующих документов. Лица, заключенные под стражу или отбывающие наказание в виде ли-

шения свободы, в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.12.2012 № 1466 имеют право на получение медицинской помощи в учреждениях уголовно-исполнительной системы. При невозможности оказания медицинской помощи в учреждениях уголовно-исполнительной системы указанные лица имеют право на получение медицинской помощи в медицинских организациях государственной и муниципальной системы здравоохранения, а также на приглашение для проведения консультаций врачей-специалистов указанных медицинских организаций. Учитывая смену рациона питания заключенных, а также распространенность гепатитов среди рассматриваемого контингента, весьма вероятно лечение таких пациентов в стенах отделений гастроэнтерологического профиля. Возможен также вызов специалиста-гастроэнтеролога для консультации пациента в стенах учреждения уголовно-исполнительной системы. Право на выбор врача и медицинской организации реализуется разнородными группами населения России с применением различных административно-правовых механизмов.

Для подавляющего большинства населения Российской Федерации процедура выбора медицинской организации и врача определена приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 26.04.2012 № 406н «Об утверждении Порядка выбора гражданином медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». Согласно приказу, выбор или замена медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь, осуществляется гражданином, достигшим совершеннолетия, то есть ЛПУ может выбирать совершеннолетний, а не лицо, достигшее 15-летнего возраста. При

гастроэнтерология



## Здравоохранение сегодня

этом обращение в медицинскую организацию с заявлением, содержащим сведения, перечисленные в пункте 4 указанного порядка, должно осуществляться лично или через представителя. В пункте 5 указанного порядка приведен перечень документов, которые обязан предоставить гражданин РФ:

1. Документ, удостоверяющий личность.
2. Полис ОМС.
3. Документ о смене места жительства (для иностранцев и лиц без гражданства – вид на жительство).

Последнее требование особенно примечательно, так как закрепляет обязанность граждан документально подтверждать факт проживания на территории, прикрепленной по территориально-участковому принципу к медицинской организации, в которую они обращаются с заявлением.

### Особенности выбора лечащего врача-гастроэнтеролога

Согласно пункту 6 рассматриваемого приказа при выборе медицинской организации гражданин должен быть ознакомлен со списком врачей, указанных в пункте 2 статьи 21 ФЗ № 323, врач-гастроэнтеролог не входит в их число.

Тем не менее к гастроэнтерологу, как узкому специалисту, пациентов могут направлять участковые врачи, а также врач-гастроэнтеролог может направить пациента к смежному специалисту или в другую медицинскую организацию – диагностический центр, стационар. В соответствии с частью 3 статьи 21 ФЗ № 323 пациент может прийти на прием к гастроэнтерологу по направлению врача или самостоятельно. В случае если гастроэнтеролог направляет пациента на оказание специализированной медицинской помощи в плановой форме, ему нужно знать несколько важных технических и юридических моментов. Согласно требованиям, приведенным в пункте 13 приказа Минздравсоцразвития от 26.04.2012 № 406н, направление на оказание специализированной медицинской помощи, выдаваемое гастроэнтерологом, должно содержать наименование медицинской организации, куда направляется пациент, а также дату и время, в которые необходимо обратиться. При этом, реализуя положения части 4 статьи 21 ФЗ № 323, лечащий врач обязан проинформировать гражданина о возможности выбора медицинской организации, то

есть о медицинских организациях, участвующих в реализации территориальной программы, в которых возможно оказание данной медицинской помощи. При выборе гражданином медицинской организации, в которой срок ожидания специализированной медицинской помощи превышает норматив, установленный территориальной программой, лечащим врачом делается соответствующая отметка в медицинской документации. В случае если учреждение, которое выбрал пациент, закрывается на определенный срок для проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий, пациента следует обязательно оповестить, что в случае направления его в подобное учреждение ему придется ожидать дополнительно весь период профилактических мероприятий в медицинском учреждении, и обязательно отразить согласие пациента в карте. Таким образом, нововведения в организации медицинской помощи направлены на свободу выбора пациентом врача и медицинской организации. При этом помощь оказывается всем контингентам граждан, несмотря на особенности ее организации в зависимости от групп населения. ©

## Интернет-магазин медицинской книги

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



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**



В программе:

- 15-я Международная научная конференция «Гастроэнтерологические и гепатологические аспекты врачебной практики»
- Пленум Правления Научного общества гастроэнтерологов России
- Всероссийская научная конференция по вопросам колопроктологии
- Заседание Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника
- Северо-Западная научная конференция по вопросам гастроинтестинальной эндоскопии
- 13-я Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» и Межрегиональный симпозиум по вопросам детского питания
- Межрегиональный симпозиум по генетически детерминированным заболеваниям органов пищеварения
- 12-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача»
- V Международный конкурс молодых ученых «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии»
- Заседание Санкт-Петербургского «Гастро-Интеллект-Клуба»
- Мини-симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний
- Выставка лекарственных средств, медицинской техники, лечебного питания и БАД к пище

# 13–15 мая 2013 года

Конгресс-холл «Московский»  
отеля Holiday Inn  
«Московские Ворота»  
Санкт-Петербург,  
Московский пр., д.97а

## Санкт-Петербург — Гастро-2013

### 15-й Международный Славяно-Балтийский научный форум

Международный Славяно-Балтийский форум «Санкт-Петербург - Гастро» проходит в северной столице уже на протяжении 15 лет. По сложившейся традиции в майские дни, когда в городе наступает прекрасная пора белых ночей, в Санкт-Петербурге собираются ведущие специалисты в области гастроэнтерологии, что бы поделиться своими теоретическими знаниями и практическим опытом. Форум является связующим звеном между научными работниками и практикующими врачами. Принимая участие в работе Форума специалисты повышают свой профессиональный уровень, получая самую точную информацию о последних достижениях области разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов. Разбор клинических случаев позволяет осуществлять



[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)  
[info@gastroforum.ru](mailto:info@gastroforum.ru)  
[gastroforum@list.ru](mailto:gastroforum@list.ru)  
+7 (812) 644-53-44





Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
кафедра хирургических  
болезней и клинической  
ангиологии

# Гастродуоденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста

М.Д. Дибиров

Адрес для переписки: Магомед Дибирович Дибиров, m.dibirov@yandex.ru

*Острые или хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта, язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) рассматриваются как наиболее частые причины железодефицитной анемии (ЖДА). При ЖДА, обусловленной воспалительными заболеваниями кишечника, широко применяются препараты железа, в частности железа карбоксимальтозат (Феринжект®). Он обладает низкой токсичностью, отсутствием окислительных свойств и может быть включен в комплексное лечение больных пожилого и старческого возраста с кровотечениями из верхних отделов пищеварительного канала. Препараты железа оказывают существенное влияние на течение послеоперационного периода, способствуя снижению летальности и уменьшению числа осложнений у больных с постгеморрагической анемией.*

**Ключевые слова:** *гастродуоденальные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, железодефицитная анемия, эндоскопический гемостаз, гемопоэз, препараты железа, железа карбоксимальтозат*

Успехи, достигнутые в консервативной терапии язвенной болезни желудка и язвенной болезни ДПК, внедрение в клиническую практику H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также эндоскопических методов гемостаза привели к значительному сокращению объемных хирургических операций при гастродуоденальных кровотечениях. Однако у 10–20% больных с гастродуоденальными кровотечениями в тяжелых случаях все же приходится прибегать к операции. К таким случаям относятся пенетрирующие и гигантские язвы; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний у лиц старческого возраста; развитие сосудистых (трофических) язв; гепатогенные язвы и невозможность выполнения эндоскопического гемостаза (эндоскопические критерии устойчивости гемостаза FIA и FIB по классифи-



кации J. Forrest), рецидивные кровотечения.

С каждым годом, согласно статистическим данным, в Москве отмечается рост количества кровотечений [1], большинство из этих случаев (53%) приводит к госпитализации. Из-за позднего поступления пациентов с кровотечениями в стационар (спустя 24 часа и более с момента начала кровотечения) и тяжести кровотечения около 4–6% больных умирают от полиорганной дисфункции [2].

### Диагностика и алгоритмы лечения кровотечений

В последние годы в подавляющем большинстве стационаров на первом этапе лечения применяется эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с эндоскопическим гемостазом и последующими осмотрами через 12–24 часа для определения устойчивости гемостаза [3]. При кровотечении среди задач, стоящих перед хирургом, можно выделить следующие:

- определение источника кровотечения;
- оценка степени и темпа кровопотери;
- остановка кровотечения;
- прогноз рецидива;
- выработка адекватной тактики ведения больного;
- проведение адекватной коррекции кровопотери;
- восстановление органных и системных нарушений, обусловленных кровопотерей.

По результатам многотысячных наблюдений установлено, что язвенная болезнь осложняется кровотечением не менее чем у 15–20% больных. Соотношение дуоденальных и желудочных кровотечений из язв составляет 4:1. При тяжелой кровопотере летальность достигает 30%, а у выживших больных длительное время существуют постгеморрагические реакции [4].

Для уточнения источника кровотечения широко применяется ЭГДС, а для определения тактики лечения используется классификация кровотечений по эндоскопической картине, предложенная

J. Forrest (1976), согласно которой различают:

- F1 – активное, продолжающееся кровотечение;
- F1A – пульсирующее кровотечение;
- F1B – кровотечение потоком;
- F1I – признаки состоявшегося (недавнего) кровотечения;
- F1A – видимый сосуд на дне язвы без кровотечения;
- F1B – фиксированный тромб – сгусток;
- F1C – язва с бурым налетом;
- F1I – язва с чистым дном.

К постоянно совершенствующимся диагностическим и лечебным эндоскопическим технологиям (пособиям) при желудочно-кишечных кровотечениях (ЖКК) разработано множество подходов. Один из лечебно-диагностических алгоритмов, применяемых на кафедре хирургической болезни и клинической ангиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, включает следующие этапы:

- госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, минуя профильные отделения;
- немедленное выполнение ЭГДС на фоне срочно начатой внутривенной инфузионной терапии (например, 6%-ным или 10%-ным раствором крахмала и другими средствами проведения противошоковых мероприятий) для всех больных независимо от возраста, сопутствующих заболеваний, тяжести состояния и времени поступления;
- уточнение локализации и размеров источника кровотечения, интенсивности кровопотери с оценкой по классификации Forrest;
- выполнение эндоскопического гемостаза: инъекции 70%-ного этанола, 4–6 мл 0,5–1%-ного раствора Этоксисклерола интра- и паравазально в дно и вокруг язвы, монополярная диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, клипирование или лигирование сосуда;
- введение ИПП (омепразол, пантопразол, эзомепразол): вначале болюсное введение по 80 мг,

затем в течение суток непрерывно 80–160 мг. В отсутствие ИПП применяют H<sub>2</sub>-блокаторы гистаминовых рецепторов – фамотидин 80–160 мг/с;

- инфузия нативной плазмы, гемостатиков (этамзилат Na, аминокaproновая кислота), переливание тромбоцитарной массы и протромбоплекса;
- заместительная терапия, коррекция объема циркулирующей крови и анемии (в том числе используются заменители крови, например перфторан);
- проведение динамического контроля устойчивости после первичного гемостаза и после повторного гемостаза через 8–12 часов;
- выполнение обязательного эндоскопического контроля, при рецидиве – повторного эндоскопического гемостаза;
- установление факта необходимости оперативного лечения и показаний к оперативному лечению (при наличии факторов высокого риска рецидива и неостановленного кровотечения при F1A и F1B).

Наиболее сложным является решение последнего пункта лечебно-диагностического алгоритма. Активно-выжидательная тактика, у которой в 1960–2000 гг. было много сторонников, перестала удовлетворять хирургов, поскольку летальность при ее применении оставалась довольно высокой (в 1999 г. в Москве частота смертей составила 18,3%). Главным недостатком такой тактики было то, что упускался благоприятный период для выполнения оперативного лечения. Фактор потери времени и продолжение консервативной терапии при рецидивах кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста приводили к необратимым органным и полиорганным дисфункциям и летальному исходу. Из всех умерших после операции 60% больных умерли через 2–3 суток, остальные 40% умирали через 10–14 суток от последствий постгеморрагической анемии и гнойно-септических осложнений (пневмония, перитонит, недостаточность культуры ДПК

гастроэнтерология



При рецидиве кровотечения сразу ставится вопрос об оперативном лечении и выбор делается в пользу минимально травматичных операций – иссечения язвы или прошивания кровотокающего сосуда через все слои, перевязки артерии или экономной резекции желудка.

или желудочно-кишечного анастомоза).

### Индивидуально-дифференцированная тактика лечения кровотечений

В последние годы при ЖКК у лиц пожилого и старческого возраста наибольшее распространение получила индивидуально-дифференцированная тактика лечения [3, 5, 6]. В основе этой тактики лежат следующие факторы:

- объективное прогнозирование рецидива кровотечения с учетом анализа всех местных факторов риска по данным эндоскопии;
- учет общего состояния пациента по лабораторно-биохимическим данным, сопутствующей патологии, определения операционно-анестезиологического риска;
- наличие запаса искусственного гемоглобина, плазмы и кровезаменителей как немаловажный фактор при выборе тактики ведения;
- использование времени после эндоскопического гемостаза для максимально эффективной предоперационной подготовки у всех пациентов старше 60 лет;
- тактический выбор в пользу оперативного лечения при наличии двух и более факторов риска: FIA и FIB, размеры язвы более 1 см в ДПК и более 2 см в желудке, локализация по малой кривизне желудка или задней стенке ДПК, глубокая пенетрирующая язва, тромбированный сосуд в дне язвы размером более 1 мм в диаметре, гемоглобин (Hb) < 80–90 г/л, гематокрит (Ht) < 25%, нарушение гемокоагуляции, наличие у больного двух и более

тяжелых сопутствующих заболеваний.

Тяжесть кровопотери определяют по классификации Н.И. Горбашко (1974) [7], согласно которой различают:

- легкую кровопотерю (до 10% объема циркулирующей крови (ОЦК));
- кровопотерю средней тяжести (10–20% ОЦК);
- тяжелую кровопотерю (20–30% ОЦК);
- крайне тяжелую кровопотерю (30–50% ОЦК).

Определить время наступления рецидива кровотечения после регионального эндоскопического гемостаза крайне затруднительно [8]. Особенно это касается лиц старческого возраста и пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, которым вначале проводится региональный гемостаз. При рецидиве кровотечения сразу ставится вопрос об оперативном лечении и выбор делается в пользу минимально травматичных операций – иссечения язвы или прошивания кровотокающего сосуда через все слои, перевязки артерии или экономной резекции желудка.

Наибольшие трудности при выборе метода и определении сроков лечения возникают при FIA и FIB, когда риск рецидива кровотечения очень высок [9].

Аналізу подвергли результаты лечения 120 больных старше 60 лет с гастродуоденальными кровотечениями. Больных в возрасте 61–70 лет было 29 человек, 71–80 лет – 53 человека, старше 80 лет – 38 человек. Сопутствующие заболевания у больных пожилого и старческого возраста с ЖКК были выявлены у 88% больных. У пациентов чаще всего встречались от одного до трех и более сопутствующих заболеваний. Только у 14 человек (11,7%) сопутствующие заболевания не выявлены.

Легкая степень кровопотери отмечена у 43 пациентов (36%), средней тяжести – у 54 (45%), тяжелая и крайне тяжелая степень кровопотери – у 23 пациентов (19%). Кровотечения из острых эрозий

и язв в послеоперационном периоде на органах пищеварения и магистральных артериях были выявлены у 26 пациентов (22%). У 24 больных (20%) кровотечение вызвано разрывом кардиоэзофагального перехода (синдром Маллори – Вейсса).

Интенсивность кровотечения FIA была выявлена у 15 больных, FIB – у 46, FIIA – у 27, FIIB – у 32 больных.

В исследовании участвовал 61 пациент с продолжающимся кровотечением, у 20 из них имела язва желудка, у 22 – язва ДПК, у 16 – синдром Маллори – Вейсса, у 2 – язва гастроэнтероанастомоза, у 1 пациента – острая язва желудка.

Интенсивность кровотечения FII имела место у 26 пациентов с язвой желудка, у 23 – с язвой ДПК, у 8 – с синдромом Маллори – Вейсса, у 2 пациентов – с язвой анастомоза (n = 59).

Всем больным с кровотечением проведен региональный гемостаз 0,5–1%-ным раствором Этоксисклерола (склерозант вводили на глубину 2–3 мм).

У больных с продолжающимся гастродуоденальным кровотечением (FIA и FIB) техника введения раствора Этоксисклерола, концентрация препарата и его количество в определенной степени зависели от характера и источника кровотечения, его размеров, диаметра кровотокающего сосуда. Оптимальной при кровотечении FIA и FIB является 1%-ная концентрация раствора Этоксисклерола в количестве 4–6 мл.

При средних и больших язвах желудка и ДПК, при пептических язвах гастроэнтероанастомоза с артериальным кровотечением, которое чаще всего наблюдается из области дна язвы, 0,5–1%-ный раствор Этоксисклерола инъецировали вплотную к сосуду из 2–4 точек, для того чтобы препарат по возможности оказывал наиболее быстрое механическое и химическое действие, вызывая тромбирование аррозированного сосуда. В целом при этом расходовалось до 4–6 мл раствора Этоксисклерола. При небольших плос-



ких язвах использовали 0,5%-ный раствор склерозанта, инъецируя его непосредственно в дно язвенного дефекта и под основание изъязвления через край окружающей язвы слизистой оболочки, затрачивая около 3–4 мл раствора Этоксисклерола. При синдроме Маллори – Вейсса с продолжающимся кровотечением 0,5%-ный раствор Этоксисклерола инъецировали в оба края разрыва в зоне кровотечения и в подслизистый слой.

У больных с интенсивностью кровотечения FIB (источник кровотечения прикрыт сгустком крови, или дно покрыто гематином) в область источника кровотечения (дно и края) после отмывания сгустка вводили 0,5–1%-ный раствор Этоксисклерола.

В случае продолжающегося гастродуоденального кровотечения инъекционная методика позволила добиться первичной остановки кровотечения у 54 из 61 пациента, то есть в 88% случаев, что является очень высоким показателем успешности достижения гемостаза. Всем больным после регионального гемостаза через 12, 24 и 72 часа с момента первичного гемостаза, как правило, производилась динамическая контрольная (запрограммированная) гастродуоденоскопия с целью осмотра места кровотечения, надежности гемостаза и возможного повторного локального гемостаза. При рецидиве кровотечения больным предлагалась экстренная операция. Остановить кровотечение не удалось у 7 (12%) пациентов с FIA из 61, 6 из них оперировано (1 больной 82 лет с гигантской язвой желудка умер, отказавшись от операции): 3 пациентам выполнена экономная резекция желудка, 2 – прошивание язвы, 1 пациенту – иссечение кровоточащей язвы. Из оперированных больных умер 1 человек после резекции желудка. Причиной смерти явился развившийся на 3-и сутки инфаркт миокарда.

У остальных 54 больных после достижения гемостаза в отделении реанимации проводилась интенсивная гемостатическая

и заместительная терапия, а также коррекция сопутствующих нарушений с учетом возможной операции в случае рецидива кровотечения.

Рецидив отмечен у 6 (11%) из 54 больных, у которых был достигнут первичный гемостаз: у 3 было артериальное кровотечение, у 3 – венозное кровотечение. Оперированы 4 из 6 больных с рецидивом кровотечения средней степени тяжести, 2 пациентам из-за отказа от операции выполнен повторный региональный гемостаз 1%-ным раствором Этоксисклерола.

Из 4 оперированных больных резекция выполнена 2 пациентам, прошивание язвы – 2 пациентам (все больные выжили). Из 2 больных, которым из-за отказа от операции выполнена повторная эндоскопическая остановка кровотечения, умер 1 пациент от рецидива кровотечения. Таким образом, из 61 пациента пожилого и старческого возраста с кровотечением FI умерло 3 (4,9%), оперировано 10 (16%) больных. После операции умер 1 (10%) пациент, 2 больных умерли без операции.

При эндоскопии у 59 больных с кровотечением по FII были отмечены признаки состоявшегося кровотечения: у 7 пациентов были видны сосуды с тромбом в просвете, у 52 пациентов – язва, прикрытая сгустком без подтекания крови. Всем этим больным проводилось профилактическое обкалывание дна язвы 1–2%-ным раствором Этоксисклерола. Сгусток, прикрывающий язву, во всех случаях смывался струей жидкости, ни в одном наблюдении при этом кровотечение не возобновилось.

Через сутки при угрозе рецидива повторный гемостаз выполнен у 34 больных и через 72 часа – у 18 больных. Окончательный гемостаз после регионального обкалывания достигнут у 53 больных (90%), рецидив кровотечения отмечен у 6 больных (10%). Операция выполнена у 3 пациентов: у 2 – резекция желудка, у 1 – иссечение язвы. Умер 1 больной после иссечения язвы от полиорганной недостаточности. Трех больным из-за тяжести состояния и отка-

за от операции выполнены повторные инъекции склерозанта. У 1 больного достигнут гемостаз, 2 пациента умерли от рецидива кровотечения на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Таким образом, при интенсивности кровотечения FII рецидив кровотечения после эндоскопической профилактической инъекции склерозанта отмечен у 10% больных. Оперировано 4 (7%), умерло 3 больных (5%) из-за рецидива кровотечения.

Неэффективный первичный гемостаз выявлен у 7 больных, а рецидив после инъекции Этоксисклерола – у 12 из 120 больных старше 60 лет. Таким образом, окончательный гемостаз в группе пожилых достигнут у 84,2% больных. Из 7 больных с неэффективным первичным гемостазом хронические язвы локализовались у 4 в области угла желудка по малой кривизне и у 3 – в пилородуоденальной области по задней стенке. У 3 больных размер язв желудка был более 3 см в диаметре, у 1 – 1,5 см. При язвах в пилородуоденальной области размер язв у всех больных был в пределах 1–1,5 см в диаметре, глубина – 0,6–0,7 см.

Эндоскопический гемостаз был эффективен у 22 из 24 больных с синдромом Маллори – Вейсса. Показания к операции выявлены у 2 больных. Из них оперирован 1 пациент с глубокой трещиной в области грыжи пищеводного отверстия (выполнено иссечение трещины и фундопликация), 2-й пациент умер в состоянии алкогольного делирия при неэффективном эндоскопическом

Из числа лекарственных средств, которые оказывают стимулирующее действие на гемопоэз, у больных с постгеморрагической анемией наиболее эффективны препараты железа, например железа карбоксимальтозат (Феринжект®).



гемостазе и установленном зонде Блэкмора.

Эндоскопический гемостаз с применением 0,5%-ного раствора Этоксисклерола был эффективен во всех случаях у 28 больных с острыми язвами и эрозиями.

Полученные результаты ретроспективного анализа лечения пациентов с гастродуоденальными кровотечениями подтвердили эффективность выбранной тактики. Опыт показывает, что своевременное, в достаточном объеме переливание кровезаменителей, нативной плазмы, оптимизация фракции выброса сердца, венозного возврата и хорошая оксигенация организма до операционного вмешательства и в течение 24–48 часов после операции приводят к снижению летальности, уменьшению вероятности развития осложнений (гиповолемии, кровопотери).

#### Терапия препаратами железа

Среди параметров, которые оказывают существенное влияние на течение послеоперационного периода, снижение летальности и уменьшение числа осложнений, важное значение имеет восстановление естественного гемопоеза. У больных с постгеморрагической анемией наиболее эффективны в плане стимулирующего действия на гемопоез препараты железа. Для внутривенного введения применяют железа карбоксимальтозат (Феринжент®), железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер), железа глюконат (Феррлецит) и железа (III) гидроксид декстран (КосмоФер). Эти препараты широко используются в России. Они представляют собой сферические железо-углеводные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависят от их молекулярной массы, стабильности и состава. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны

и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 часа после приема препарата и не используется для эритропоэза. Препараты декстрана железа обладают высокой молекулярной массой и высокой стабильностью, но при их использовании повышается риск возникновения аллергических реакций. Железа карбоксимальтозат сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа, но не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающиеся при применении препаратов, содержащих декстран, и, в отличие от соединений сахара железа (СЖ) и глюконата железа, может вводиться в более высокой дозе. Применение железа карбоксимальтозата позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 минут), в то время как максимальная доза железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 часов, а длительность инфузии препаратов декстрана железа достигает 6 часов. Причем в двух последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Помимо удобства применения, важными свойствами железа карбоксимальтозата являются низкая токсичность и отсутствие окислительных свойств, которые определяются медленным и физиологичным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином. Феринжент® вводят внутривенно в виде болюса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг железа, не более трех раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1000 мг железа, не чаще одного раза в неделю). Перед началом лечения следует рассчитать оптимальную кумулятивную дозу препарата, которую не следует превышать.

Среди причин ЖДА (30–50% всех случаев) прежде всего рассматривают острые или хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Другая наиболее частая причина ЖДА – язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь ДПК.

Среди парентеральных препаратов железа широкое распространение, и в первую очередь в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника, получили препараты СЖ и железа карбоксимальтозата (Феринжент®), которые, в отличие от препаратов декстрана железа, ассоциируются с минимальным риском развития анафилактических и других аллергических реакций. Так, в 2011 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования применения железа карбоксимальтозата пациентами с ЖДА, обусловленной воспалительными заболеваниями кишечника (FERGIcor – a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease) [10]. В исследовании сравнивали эффективность и безопасность нового режима фиксированной дозы железа карбоксимальтозата (Феринжент) и индивидуально рассчитываемых доз СЖ для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и ЖДА. В исследование были включены 485 пациентов с ЖДА (уровень ферритина < 100 мкг/л; гемоглобина – 7–12 г/дл (женщины) или 7–13 г/дл (мужчины); легкая/умеренная или скрытая ЖДА) из 88 больниц и клиник 14 стран. Пациенты получали Феринжент® (максимально 3 инфузии по 1000) или 500 мг железа, или СЖ в дозах, рассчитанных по формуле Ганзони (до 11 инфузий по 200 мг железа). Первичной конечной точкой являлось изменение уровня гемоглобина на 2 г/дл и более; вторичными конечными точками были анемия и уровень железа к 12-й неделе исследования. Проанализированы результаты 240 пациентов, получавших Феринжент®, и 235 пациентов, по-



≡ Vifor Pharma

**Инновационная  
депо-форма  
внутривенного железа**

**Возможность вводить  
до 1000 мг железа  
за одну короткую  
инфузию (15 мин.)  
без введения  
тест-дозы**

**Не содержит декстран**

**Оригинальный препарат  
из Швейцарии**



**феринжект®**  
железа карбоксималтозат

Искусство ферротерапии

**Сокращенная информация по назначению:**

**Показания к применению:** лечение железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, анемии, не связанные с дефицитом железа, симптомы перегрузки железом, беременность 1 триместр, дети до 14 лет. **Способ применения и дозы:** внутривенно струйно или капельно. Феринжект может вводиться внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 20 мл препарата (1000 мг железа), что не должно превышать 0,3 мл препарата Феринжект (15 мг железа) на 1 кг массы тела или подсчитанной кумулятивной дозы. Нельзя назначать капельное введение 20 мл препарата Феринжект более 1 раза в неделю. Феринжект может вводиться внутривенно струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Побочное действие:** во время введения препарата Феринжект чаще других побочных действий регистрируется головная боль, возможны аллергические реакции. **С осторожностью:** почечная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания, бронхиальная астма, экзема, атопическая аллергия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: февраль 2013

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,  
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru).

Информация для специалистов здравоохранения.  
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.  
Полная информация в инструкции по применению.

На правах рекламы



лучавших СЖ. Среди больных группы Феринжекта по сравнению с пациентами, получавшими СЖ, был более выражен ответ на терапию по уровню гемоглобина: 150 (65,8%) по сравнению со 118 (53,6%), процентное различие 12,2 ( $p=0,004$ ), или нормализации уровня гемоглобина: 166 (72,8%) по сравнению со 136 (61,8%), процентное различие – 11,0 ( $p=0,015$ ). Оба препарата к 12-й неделе исследования улучшали качество жизни пациентов.

Препарат Феринжект® был использован нами у 45 пациентов, у которых по истечении 7–10 суток после остановки кровотечения уровень гемоглобина был ни-

же 70–80 г/л. Препарат вводился внутривенно капельно в максимальной дозе до 1500 мг (не более 1000 мг в неделю), разведенный в 250 мл физраствора.

После внутривенного введения Феринжект® быстро переносится в костный мозг, печень и селезенку, где захватывается ретикуло-эндотелиальной системой и стимулирует гемопоэз и синтез гемоглобина. Через 10–14 суток количество гемоглобина в крови повышалось на 20–30 единиц, то есть на 20–40% от исходного.

### Заключение

При простоте режима дозирования Феринжект® отличается

высокой эффективностью и безопасностью, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. Нежелательных и побочных эффектов при лечении постгеморрагической анемии у лиц пожилого и старческого возраста не отмечено.

Комплексное лечение, включающее эндоскопический гемостаз, консервативную терапию, хирургическое пособие и адекватную коррекцию сопутствующих нарушений и гемопоэза, позволяет улучшить результаты лечения больных пожилого и старческого возраста с кровотечениями из верхних отделов пищеварительного канала. ☉

### Литература

1. Ермолов А.С. Отчет о состоянии хирургической помощи в г. Москве за 2011 г. Московское общество хирургов // <http://ихв.рф>.
2. Булгаков Г.А., Дивилин В.Я., Страдымов А.А. и др. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. 2002. № 11. С. 24–26.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 379 с.
4. Вербицкий В.Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999.
5. Затевахин И.И., Гринберг А.А., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных дуоденальных кровотечениях. М.: Медицина, 1996. 149 с.
6. Шевченко Ю.Л., Корзникова А.А., Стойко Ю.М., Бадуров Б.Ш. Дифференцированное лечение язвенных дуоденальных кровотечений // Хирургия. 2006. № 11. С. 18–23.
7. Горбашко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения. Л.: Медицина, 1974. 240 с.
8. Григорьев С.Г., Корытцев В.К. Хирургическая тактика при язвенных дуоденальных кровотечениях // Хирургия. 1999. № 6. С. 10–14.
9. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. 2000. № 3. С. 21–25.
10. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGE Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 3. P. 846–853.

### Gastroduodenal bleedings in elderly population

M.D. Dibirov

*Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological Unniversity, Department of Surgery and Clinical Angiology*

Contact person: Magomed Dibirovich Dibirov, [m.dibirov@yandex.ru](mailto:m.dibirov@yandex.ru)

*Acute and chronic gastrointestinal bleedings and gastric/duodenal ulcers are deemed to be the main cause of iron deficiency anemia. Patients with iron deficiency anemia due to inflammatory bowel disease are frequently prescribed with iron formulations, particularly ferric carboxymaltose (Ferinject®). Ferric carboxymaltose is characterized by lower toxicity, lack of oxidative properties, and may be recommended for combination treatment of elderly patients with upper gastrointestinal bleedings. Iron preparations positively influence post-operative recovery and are associated with better survival and lower complication rate in patients with blood loss anemia.*

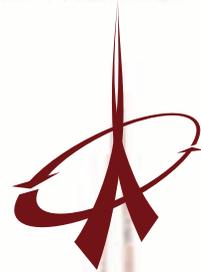
**Key words:** *gastroduodenal bleedings, gastrointestinal bleedings, iron deficiency anemia, endoscopic hemostasis, hemopoiesis, iron preparations, ferric carboxymaltose*



Уральский федеральный округ  
Полномочный представитель  
Президента России



Правительство  
Свердловской  
области



# Евразийский конгресс Медицина, фармация и общественное здоровье 2013

с международным участием

г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 года,  
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

I. Актуальные вопросы применения лекарственных средств в:

- акушерстве и гинекологии
- аллергологии
- вакцинопрофилактике
- гастроэнтерологии
- дерматовенерологии
- иммунологии
- кардиологии
- косметологии
- неврологии и психиатрии
- нефрологии
- онкологии
- офтальмологии
- педиатрии и неонатологии
- пульмонологии
- реаниматологии и анестезиологии
- репродуктологии
- стоматологии
- терапии
- урологии
- эндокринологии

II. Фармация и общественное здоровье:

- Актуальные вопросы законодательства в области надлежащей фармацевтической практики.
- Современные достижения экспериментальной и клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологии.

## Интеграция наук во имя человека

Генеральный спонсор **NUTRICIA**  
A DANONE COMPANY

Главные спонсоры **TEVA** **Baxter**

Информационная поддержка **МЕДФОРУМ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК**

*Фармацевтический*  
**ВЕСТИНИК**

КАТЕГОРИЯ  
**БУДЬ ЗДОРОВ!**  
ВАША СЕМЕЙНАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЗДОРОВЬЯ



Оператор Конгресса

Группа компаний «ММ Форум» (ООО «ММ») — организатор  
крупномасштабных мероприятий в сфере здравоохранения на Урале  
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81  
www.2mforum.ru e-mail: med@ymama.ru



# Современные тенденции нутриционной поддержки

Л.Н. Костюченко

Адрес для переписки: Людмила Николаевна Костюченко, aprilbird2@yandex.ru

*Современные алгоритмы нутриционной поддержки включают комплексное лечение с использованием фармаконутрицевтического прикрытия. В статье в качестве фармаконутрицевтиков – питательных веществ, способствующих регенерации поврежденных клеток, улучшающих метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических ситуациях, – рассматриваются эссенциальные фосфолипиды. Приводятся данные эффективности комбинированной нутриционной поддержки с использованием препарата Фосфонциале в качестве фармаконутрицевтической добавки. Гепатопротекторы могут также применяться для поддержки парентерально-энтеральной предоперационной и послеоперационной коррекции.*

**Ключевые слова:** нутрициология, парентерально-энтеральное питание, алиментационно-волемический диагноз, парентерально-энтеральная коррекция, индекс нутриционной недостаточности, прогностический индекс гипотрофии, прогностический нутриционный индекс, гепатопротекторы, фармаконутрицевтики, эссенциальные фосфолипиды

## Алгоритмы нутриционной поддержки

Особенностью отечественной хирургии и нутрициологии является патогенетический подход к выбору алгоритмов лечения. В последние годы знания, приобретенные в области парентерально-энтерального питания, революционизировали тактику ведения пациентов с тяжелыми расстройствами белково-энергетического обмена, которые возникают вследствие

хирургических заболеваний органов пищеварения.

Для выбора оперативного вмешательства и назначения парентерально-энтеральной коррекции нарушений гомеостаза необходим полный (или оптимальный) диагностический протокол, позволяющий установить так называемый алиментационно-волемический диагноз (по сути – метаболический, патогенетический), учитывающий не только клинические

проявления, но и механизмы их возникновения. Алиментационно-волемический диагноз включает следующие разделы:

1. Степень дисгидрии.
  2. Волемические нарушения и кислотно-основное состояние (КОС).
  3. Степень выраженности электролитных нарушений.
  4. Дефицит циркулирующего белка, циркулирующего гемоглобина, альбумина.
  5. Оценка трофологического статуса.
  6. Потребности организма в пластических и энергетических компонентах.
  7. Определение состояния органов, лимитирующих возможность усвоения вводимых корригирующих сред:
    - степень кишечной недостаточности, в том числе оценка экосистемы кишечника (микробиоты);
    - состояние белково-синтетической функции печени;
    - несостоятельность поджелудочной железы и билиарной системы, выделительной функции почек;
    - возможности сердечно-сосудистого русла.
  8. Функциональный резерв лимитирующих органов.
  9. Прогноз и нутриционный риск.
- Характеристика каждой из позиций этого по сути синдромного диагноза приведена во многих руководствах [1, 2].



Диагностический протокол позволяет описывать основные критические точки гомеостатических нарушений, требующих коррекции, а также учитывать возможность усвоения вводимых нутриентов, оценивая состояние органов, лимитирующих пищеварительно-транспортные и синтетические процессы. Применение такой тактики способствует выстраиванию схемы метаболического лечения, объединяющей синдромное лечение нарушений метаболизма, характерных для конкретной нозологии и для каждого больного. С внедрением новых лечебных технологий (диализные методы детоксикации, использование микроволновой хирургии, 3D-технологии оперирования, внедрение робототехники, лапароскопической хирургии и др.), при визуально уменьшающемся объеме оперативного вмешательства, большинство хирургов не учитывают такие аспекты, как общая реакция организма на оперативное вмешательство, изменение функционирования внутренних органов, значительные метаболические нарушения, в том числе белково-энергетические и водно-электролитные, требующие тщательного дооперационного и послеоперационного мониторинга с обязательной нутритивной коррекцией.

В первые часы, сутки после хирургической операции поддержание гемодинамики, осуществление водно-электролитной и дыхательной коррекции (коррекции окислительного стресса) обеспечивается реаниматологами. Анаболическая фаза (поступление в организм питательных веществ), требующая особого внимания, не контролируется должным образом. До настоящего времени дискутируется вопрос о сроках начала применения питательных сред парентерально-энтерального питания в критических ситуациях. Для ответа на этот вопрос требуется знание патофизиологии. Наиболее приемлемым представляется следующее суждение: с учетом фаз развития нутриционной недостаточности ряд ав-

торов отмечают, что на первом этапе ответная метаболическая стресс-реакция организма может быть компенсаторной, защитной, и тогда вмешательство нецелесообразно. Усвоения организмом дополнительно введенных в этот период ингредиентов практически не происходит, так как метаболические пути переключены на циклы «срочного реагирования». При истощении резервных запасов и некоторой стабилизации межучастного обмена (особенно в фазу перехода катаболизма в состояние анаболизма) показано введение аминокислот и препаратов, несущих энергию.

Еще F.D. Moore (1962) выделил 4 фазы развития постагрессивной системной реакции: катаболическую, переходную, анаболическую и фазу прибавления массы тела [3]. Все фазы имеют четкие характеристики, позволяющие определить, по мнению большинства авторов, что наиболее целесообразно начинать применение нутриционной поддержки в анаболическую фазу, достижение которой обеспечивается в ряде случаев введением соответствующих препаратов (анаболические стероиды, растительные анаболики и пр.). Тем не менее ряд исследователей рекомендуют ранее использование парентерального питания (энтеральное питание лимитировано пищеварительно-транспортными возможностями кишечника), но критерии оптимального времени перехода на него четко не обозначены.

В последнее время особое внимание уделяется степени метаболической устойчивости, определяемой запасом ресурсов – функциональным резервом (ФВ) органов, лимитирующих усвоение введенных нутриентов: печени, почек, кишечника. В условиях планового стационара ФР печени чаще всего определяют по клиренсу крови с использованием индоцианового зеленого, ФР почек – по клубочковой фильтрации после введения допамина с последующим расчетом по формуле Кокрофта – Голта, ФР кишечника – по гликемической кривой при нагрузке сахарозой.

Такие измерения позволяют прогнозировать развитие и степень белково-энергетической недостаточности, а также учитывать эти данные при установлении уровня анестезиологического и операционного риска, показаний к операции с учетом состояния метаболизма пациента. Исследования в области прогностификации позволили конкретизировать нутриционные риски. На основе концепции алиментационно-волемического диагноза рядом исследователей разработаны различные индексы нутриционного риска [4]: индекс нутриционной недостаточности (ИНН) [5], про-

Наиболее целесообразно начинать применение нутриционной поддержки в анаболическую фазу, достижение которой обеспечивается в ряде случаев введением соответствующих препаратов: анаболических стероидов, растительных анаболиков и др.

гностический индекс гипотрофии (ПИГ), прогностический нутриционный индекс (ПНИ) [6] и др. Наряду с критериями оценки степени анестезиологического риска и риска выполнения хирургических вмешательств, они постепенно становятся одним из определяющих факторов в выборе сроков и объемов операций. Наиболее употребительными являются ПНИ, ПИГ и ИНН. Прогностический нутриционный индекс рассчитывается по формуле:

$$\begin{aligned} \text{ПНИ} &= 158 - 1,66 (\text{А}) - \\ &- 0,78 (\text{КЖСТ}) - 0,2 (\text{Тр}) - \\ &- 5,8 (\text{КР}), \end{aligned}$$

где А – альбумин (г/л), КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом (мм), Тр – трансферрин (г/л), КР – кожная реактивность на любой микробный антиген (туберкулин и др.). Значения ПНИ свидетельствуют о следующем: 0 –



нет реакции, 1 – папула до 5 мм, 2 – папула более 5 мм, менее 40 – низкий риск оперативного вмешательства; 41–50 – умеренный риск оперативного вмешательства; более 50 – высокий риск оперативного вмешательства. Прогностический индекс гипотрофии рассчитывается следующим образом:

$$\text{ПИГ} = 140 - 1,5 (A) - 1 (\text{ОП}) - 0,5 (\text{КЖСТ}) - 20 (L),$$

где А – альбумин (г/л), ОП – окружность плеча (см), КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом (мм), L – абсолютное число лимфоцитов в крови ( $10^9/\text{л}$ ). Если значение ПИГ не превышает 20, наблюдается эутрофия, при ПИГ в пределах 21–30 – легкая гипотрофия, 31–50 – средняя гипотрофия (риск гнойно-инфекционных осложнений); более 50 – тяжелая гипотрофия (риск летального исхода);

$$\text{ПИГ} = 100 - 1,5 (A) - 1 (\text{ОП}),$$

где А – альбумин (г/л), ОП – окружность плеча (см). Значение ПИГ до 20 свидетельствует об эутрофии, 21–30 – о гипотрофии 1-й степени, 31–40 – 2-й степени, более 40 – 3-й степени. ИНН – индекс нутриционной недостаточности – предложен и рассчитывается нами на основе параметров алиментационно-волемического диагноза, выражается в баллах: до 29 баллов – легкая степень нутриционной недостаточности (риск операции минимальный, операция возможна после кратковременной инфузионной подготовки); 29–30 баллов – средняя степень нутриционной недостаточности (риск операции относительно высокий, выполнять операцию можно только после минимальной предварительной инфузионно-алиментационной коррекции); 31–33 – тяжелая степень нутриционной недостаточности (риск операции высокий, выполнять можно экстренную операцию после минимальной подготовки или плановую операцию после

длительной подготовки пациента до повышения нутриционного статуса на 1–2 уровня); 34–42 – крайне тяжелая степень нутриционной недостаточности (только экстренные или паллиативные операции после предварительной подготовки, повышения нутриционного статуса на 1–2 уровня).

### Использование эссенциальных фосфолипидов в качестве нутрицевтиков

Одним из современных патогенетических подходов к алгоритмам нутриционной поддержки является комплексное лечение с использованием так называемого фармаконутрицевтического прикрытия. Фармаконутрицевтики – питательные вещества, которые обладают специфическими фармакологическими свойствами: способствуют регенерации поврежденных клеток (энтероцитов, лимфоцитов, макрофагов), улучшают метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических ситуациях и др. К ним относятся аминокислоты – глутамин, аргинин; нуклеотиды; омега-3 жирные кислоты; карнитин; токоферол и др. Наиболее изучены эффекты глутамина и омега-3 жирных кислот. Искусственное питание с использованием нутрицевтиков, или так называемое фармакологическое питание, назначается с целью повышения эффективности клинического питания при специфических состояниях и патологических процессах.

Выбор фармаконутрицевтического прикрытия напрямую связан с алиментационно-волемическим диагнозом, а именно с той его частью, в которой дается характеристика таких позиций, как функциональный резерв, состояние органов, лимитирующее усвоение нутриентов, нутритивный статус. Так, в качестве нутрицевтиков можно рассматривать эссенциальные фосфолипиды. Они улучшают функцию печени, оказывают детоксицирующий эффект. Фосфатидилхолин, например, восстанавливает поврежденные мембраны при гепатите.

Цитотоксичность подавляется благодаря внедрению так называемого печеночного паренхиматозного фактора в слой липидов клеточной мембраны, что снижает жировую инфильтрацию печени и предохраняет от аутоиммунной агрессии. Эссенциальные фосфолипиды обладают также антиму-тагенными свойствами и рассматриваются как гепатопротекторы. Принята следующая классификация гепатопротекторов:

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши;
- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений;
- органопрепараты животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- препараты разных групп (бемитил, адеметионин, липоевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, нестероидные анаболики (метилурацил)).

Общеизвестно, что показаниями к назначению Фосфонциале являются следующие заболевания: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная жировая болезнь печени, гепатиты, цирроз, гестоз, отравления и др. Нами рассмотрено применение Фосфонциале с позиций фармаконутрицевтики при проведении нутриционной поддержки у больных синдромом короткой кишки (СКК), в ряде случаев с эндотоксикозом, постгастрорезекционными синдромами, циррозом, воспалительными заболеваниями кишечника. Фосфонциале оказывает как гепатопротективное, так и антиоксидантное действие за счет входящих в его состав флавоноидов расторопши (рис. 1).

В структуру парентерально-энтеральной коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов с фиброзом печени и циррозом 1-й и 2-й стадий вводили Фосфонциале с положительным эффектом, который оценивали по параметрам снижения эндогенной интоксикации и уменьшения гепатической дисфункции (табл.). Как видно из представленных



в таблице данных, заслуживает внимания эффективность применения Фосфонциале в качестве фармаконутрицевтической добавки при проведении нутриционной поддержки.

Применение гепатопротекторов, например Фосфонциале, необходимо в хирургии желчных путей (по данным литературы).

С улучшением оперативной хирургической техники и значительными достижениями гастроэнтерологии в решении проблемы ранней диагностики, несомненно, улучшаются непосредственные и отдаленные результаты операций на желчных протоках и поджелудочной железе. Продолжается работа по снижению частоты послеоперационных осложнений и летальности. При этом вопрос о необходимости патогенетического подхода к ведению предоперационного и послеоперационного периода по-прежнему актуален. Несмотря на использование новых препаратов и хирургических технологий, элементы хирургической агрессии остаются в полном объеме. Для грамотного врача, заботящегося не только о ближайшем результате операции, но и о качестве жизни пациента в отдаленном периоде, одной из основных задач является профилактика нежелательных последствий, которые могут привести к инвалидизации. Такое возможно даже в случае, если эти последствия незначительны и скрыты под маской основной нозологии. Несмотря на своевременное обезболивание и реанимационное пособие, обеспечивающие значительную большую выживаемость пациентов, недо-

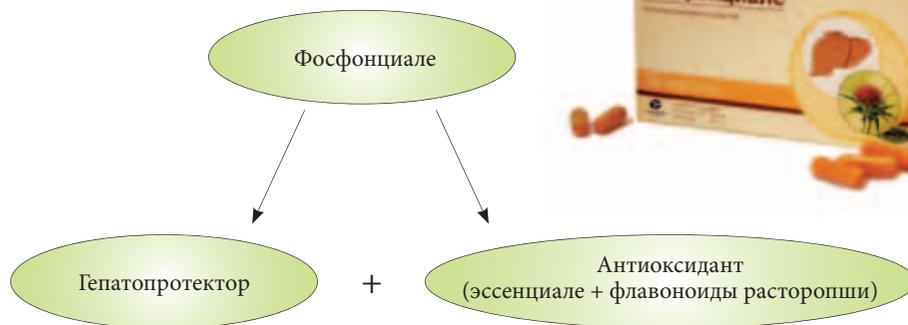


Рис. 1. Состав препарата Фосфонциале

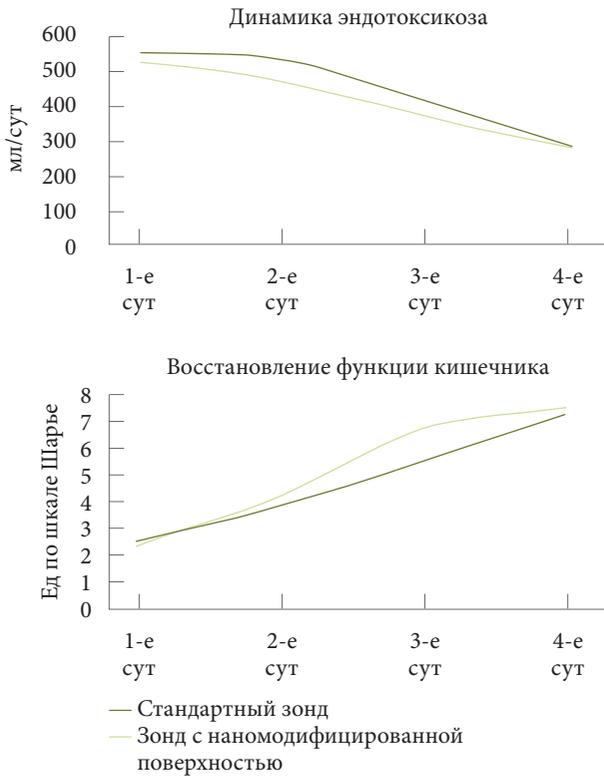
оценка пределов функционального резерва, плохо предсказуемая реакция на пневмоперитонеум углекислым газом при лапароскопических длительных операциях могут явиться причинами снижения качества жизни в отдаленном периоде. Особое внимание уделяется этому при операциях на печени (трансплантация, резекция и др.). Считается, что поскольку печень является хорошо регенерирующим органом, при операциях на желчных протоках, панкреатодуоденальной резекции и ряде других операционных вмешательств некоторая гепатопротективная коррекция, коррекция КОС и водно-электролитных параметров в отделениях реанимации в целом обеспечивают выживаемость пациентов. Однако последствиям перенесенной аноксии печени и влияния операции на качество жизни пациента в отдаленном периоде после выписки из стационара посвящено немного исследований. Тем не менее ряд авторов свидетельствуют, что даже после устранения основной

причины обращения к хирургу (например, после операций по поводу доброкачественных стриктур желчных протоков) больные продолжают обращаться в лечебно-профилактические учреждения с жалобами на неприятные ощущения различной интенсивности в панкреодуоденальной зоне. Правильное обеспечение парентерально-энтеральной предоперационной и послеоперационной коррекции специализированными составами с использованием новых технологий искусственного питания, учитывающих уровень метаболизма, функциональные резервы органов, защиту от возможных последствий в группах риска, позволяет снизить процент поздних обращений оперированных пациентов к врачу и сохранить нормальный ритм жизни у этой группы лиц. Для поддержки коррекции используется целый ряд новых гепатопротекторов. В настоящее время этот вопрос все еще актуален в связи с развитием новых направлений нутриционной коррекции в транспланто-

Таблица. Эффективность комбинированной нутриционной поддержки под прикрытием Фосфонциале

Нутриционная поддержка	Показатели						
	Концентрация общего билирубина, мкмоль/л	Концентрация прямого билирубина, мкмоль/л	Концентрация непрямого билирубина, мкмоль/л	АСТ, мкмоль/ч-мл	АЛТ, мкмоль/ч-мл	ЛДГ, мкмоль/(с-л)	ПТИ, %
Без прикрытия Фосфонциале	до 95–110	до 54–65	до 40–50	3–4	7	28–30	60–67
Под прикрытием Фосфонциале	около 20–22	13–15	7–8	1,4–1,5	1,5–1,6	9–10	91–94

АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПТИ – протромбиновый индекс.



В комплексе ранних детоксикационных мер у больных группы риска нарушений функции печени и почек с первых суток послеоперационного периода преимуществом обладали зонды с наномодифицированной бактерицидной поверхностью

Рис. 2. Применение зондов при энтеральном зондовом введении и энтеросорбции

логии, реабилитологии, хирургической гастроэнтерологии и ряде других отраслей медицины. Среди применяемых гепатопротекторов Фосфонциале занимает одну из ведущих позиций.

### Актуальные задачи нутрициологии

Задачами нутрициологии являются разработка и создание не только фармаконутрицевтиков, но и адекватных базовых сред и средств нутриционной поддержки. При этом совершенствуются не только средства доставки энтерального питания, но и хирургическая тактика их применения. Так, наряду с появлением новых алгоритмов использования специальных насосов (линейка помп Kangaroo, роликовые насосы с подогревом и постоянным шуттелированием, шприц-насосы и др.), широко обсуждаются про-

токолы ведения пациентов с использованием различных усовершенствованных средств доставки нутриентов. В частности, если продолжительность срока алиментации не превышает 4 недели, то может быть использован трансназальный зонд. При наличии риска аспирации целесообразно применение длинных назоеюнальных зондов. При продолжительности срока алиментации более 4 недель обсуждается вопрос о целесообразности наложения энтеростомы (при отсутствии риска аспирации накладывается перкутанная, устанавливаемая эндоскопически, временная или постоянная гастростома – чрескожная эндоскопическая гастростома (percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)), которая при необходимости может быть заменена на низкопрофильную постоянную гастростому или еюностому на уровне кожи (skin level gastrostom, SLG, или NutriPort™). Такая тактика продолжает совершенствоваться на основании новых патофизиологических и технологических подходов.

Совершенствуются трансназальные зонды. Новые бактерицидные зонды, созданные отечественными учеными на основе нанотехнологий, отличаются от традиционных нанесенным на их поверхность алмазоподобным покрытием, вследствие чего приобретают бактерицидные свойства (рис. 2).

Однако информированность врачей об этом изобретении до настоящего времени оставляет желать лучшего. Хирурги, внедряя новые оптические технологии, остаются «слепыми» в отношении перспективных отечественных сред и средств дооперационного и послеоперационного ведения тяжелых пациентов.

Среди новых направлений нутрициологии обсуждаются вопросы развития иммунопитания [7, 8], его влияния на течение острого периода заболевания и регенеративных процессов. До конца не решены проблемы роли лимфореологии и состава лимфы как критерия эффективности парентерально-энтеральной кор-

рекции. Развивающиеся метагеномика и протеомика также охватывают нутрициологию, обеспечивая новые подходы к вводимым энтерально составам, учитывающим особенности метаболитов и активность толстокишечной микробиоты [9, 10].

В целом нутрициология состоялась как наука, существующая на стыке хирургии (из которой, собственно, и выделилась), реаниматологии, терапии и реабилитологии, она имеет свой предмет изучения и свою методологию. Сегодня столь важную нутриционную поддержку выполняют врачи различных специальностей, не имея в значительной степени необходимых знаний и навыков для ее грамотного обеспечения. Ряд исследователей и практических врачей [4] отмечают, что назрела необходимость открытия отдельной специальности «Нутрициология», ими уже разработаны основные принципы организации нутриционной поддержки в стационарах. Важно, чтобы коррекция метаболических нарушений осуществлялась специалистом, обладающим навыками хирурга или реаниматолога, в достаточной мере осведомленного в вопросах патофизиологии и биохимии, трансфузионном пособии, а также ориентированного на оказание помощи по различному профилю заболеваний. Анестезиолог-реаниматолог не всегда располагает полной информацией по поводу схемы и объема оперативного вмешательства, круг знаний терапевта ограничен и включает заболевания, которые лечатся консервативно, и только бригада врачей, включающая различных специалистов, в состоянии уточнить программу инфузионно-нутриционной коррекции, а динамическое наблюдение за этим процессом является компетенцией более узкого специалиста.

Современная нутрициология рассматривает не только вопросы, касающиеся выбора наиболее эффективных препаратов с минимальным количеством побочных эффектов, но и проблемы достижения более глобальных целей,

# Фосфонциале®

НОВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

ЛИПОИД С100 - 200 МГ +  
СИЛИМАР - 70 МГ



**УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ**  
**ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ + ФЛАВОНОИДЫ РАСТОРОПШИ**  
**ДВОЙНОЙ ЭФФЕКТ!**



Реклама

- Восстанавливает и защищает клетки печени
- Нормализует функции печени
- Оказывает антиоксидантный эффект
- Предотвращает развитие фиброза
- Улучшает физико-химические свойства и нормализует выделение желчи
- Нормализует липидный спектр крови

**ФОСФОНЦИАЛЕ®**  
**ЗДОРОВАЯ ПЕЧЕНЬ - ЭТО ЗДОРОВО!**

[www.pro-pechen.ru](http://www.pro-pechen.ru)  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)



**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН



таких как улучшение личного и социального функционирования пациентов. В этом плане актуально развитие нутриционной поддержки в домашних условиях, но в России, к сожалению, проблема парентерально-энтеральной коррекции вне стационара до сих пор не решена, а создание выездных консультативно-нутриционных бригад помощи на дому остается пределом мечтаний не только медиков, но и многочисленной группы наиболее тяжелых пациентов, для которых это является жизненной необходимостью (СКК, онкология, миастения, последствия травм гортани и др.). Нутриционная поддержка в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ), применения диализных технологий также входит

в число нерешенных задач. Особенно это актуально для людей с хроническими заболеваниями почек, которые не функционируют должным образом, – применение у них экстракорпоральных методов и различных видов перитонеального диализа позволяет им работать, путешествовать, заниматься спортом, получать удовольствие от общения с друзьями и семьей. Одной из проблем является контроль за гомеостазом, в том числе белково-энергетическим, и четкое выполнение рекомендаций по нутриционной поддержке.

### Заключение

С внедрением новых технологий (трансплантация органов, возможности симультанного опери-

рования несколькими бригадами врачей одновременно, развитие анестезиологии-реаниматологии и др.) обеспечивается более высокая выживаемость больных, находившихся в критических состояниях. Однако последующая инфузионно-нутритивная программа по-прежнему требует внимательного индивидуального внедрения на основе рекомендуемых стандартов, а также с учетом функциональных возможностей органов, отвечающих за усвоение вводимых нутриентов. Такой подход, несомненно, позволит проводить анализ ошибок нутритивной поддержки и создаст предпосылки к повышению качества медицинской помощи, то есть обеспечению должного качества жизни пациента. ☉

### Литература

1. Брискин Б.С., Костюченко Л.Н., Пузин С.Н. Хирургические болезни в гериатрии. М., 2006. 318 с.
2. Ермолов А.С., Абакумов М.М. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии. М., 2004. 326 с.
3. Moore F.D. Methabolic care of surgical patient. Philadelphia: Saunders, 1962. 318 p.
4. Хорошилов И.Е., Панов П.Б., Шабров А.В. Клиническая нутрициология. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 284 с.
5. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. М., 2012. 496 с.
6. Buzby G.P., Mullen J. Nutrition assessment in clinical nutrition // Enteral and tube feeding USA. 1980. Vol. 1. P. 127–148.
7. Лященко Ю.Н. Анализ международных рекомендаций по парентеральному и энтеральному питанию при критических состояниях (на основе доказательной медицины) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 94–103.
8. Хорошилов И.Е., Французов В.Г. Роль нутриционной поддержки в интенсивной терапии больных острым панкреатитом // Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. М., 2012. С. 361–365.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Миклош, 2012. 456 с.
10. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с.

### Current trends in nutritional support

L.N. Kostyuchenko

Central Scientific Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Lyudmila Nikolayevna Kostyuchenko, aprilbird2@yandex.ru

*Current nutritional support imply multidrug treatment and add-back therapy with pharmaconutriceuticals nutrients which promote damaged cells repair and improve metabolic processes and immune status in critical states. The author discusses the role of essential phospholipids in nutritional support. Studies proved efficacy of combination nutritional support with Phosphonciale. Hepatoprotective drugs may also be added to parenteral and enteral preoperative and postoperative corrective treatment.*

**Key words:** *nutriciology, parenteral and enteral nutrition, alimentary-volumetric diagnosis, parenteral and enteral corrective treatment, nutritional insufficiency index, prognostic hypotrophy index, prognostic nutritional index, hepatoprotective agents, pharmaconutriceuticals, essential phospholipids*

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем вас принять участие  
в XVIII Конгрессе «Гепатология сегодня»,  
в сотрудничестве с Европейской ассоциацией  
по изучению печени (EASL)



**25-27 марта 2013**

**Место проведения:**

Зал «ИнфоПространство»

Адрес: г. Москва, 1-й Зачатьевский переулок, дом 4.

Следите за информацией на нашем сайте:

**[www.RSLS.ru](http://www.RSLS.ru)**



**РОПИП** Российское общество  
по изучению печени

 **EASL** EUROPEAN  
ASSOCIATION  
FOR THE STUDY  
OF THE LIVER | **ENDORSED  
CONFERENCE**



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
кафедра хирургических  
болезней и клинической  
ангиологии

# Лечение синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе

М.Д. Дибиров

Адрес для переписки: Магомед Дибирович Дибиров, m.dibirov@yandex.ru

*Проанализированы данные, полученные в результате профилактики и лечения синдрома кишечной недостаточности (СКН) у 200 больных с панкреонекрозом; изучено влияние комплексного лечения на интраабдоминальную гипертензию и микроциркуляторные нарушения. Рассмотрены схемы патогенетического лечения панкреонекроза, включающие как фармакотерапию, так и хирургические методы. Указаны основные факторы риска, сделан акцент на важности своевременной ликвидации СКН, как одного из ведущих патогенетических механизмов, осложняющих течение панкреонекроза.*

**Ключевые слова:** панкреонекроз, синдром кишечной недостаточности, парез кишечника, интраабдоминальная гипертензия, микроциркуляторные нарушения

## Введение

Несмотря на успехи многокомпонентной терапии и хирургические методы лечения, летальность при панкреонекрозе составляет 20–30%, а при панкреатогенном сепсисе и полиорганной дисфункции – 70–80%. Главными факто-

рами риска при панкреонекрозе являются: объем поражения поджелудочной железы (ПЖ), бактериальная контаминация зоны некроза, сопутствующая патология, возраст, иммунный статус и др. В настоящее время на такой фактор, как объем пораже-

ния ПЖ, оказать влияние практически невозможно, но можно воздействовать на инфицирование зоны некроза и ряд других факторов. Инфицирование зоны некроза, являющееся причиной летальности у 80% пациентов, в подавляющем большинстве случаев (80–90%) происходит из кишечника и только в 10–20% – из билиарного тракта. Установлено, что если парез кишечника, который всегда выявляется при панкреонекрозе, длится 24 часа, инфицирование зоны панкреонекроза происходит у 20% больных, 48 часов – у 40–50%, более 3 суток – у 90–100% больных [1].

Одним из ведущих патогенетических механизмов, осложняющих течение панкреонекроза, является СКН, при котором нарушаются все функции кишечника: моторная, секреторная, всасывательная, иммунная, барьерная. Синдром кишечной недостаточности играет ведущую роль в развитии эндогенной интоксикации, «кишечного» сепсиса, синдрома системного воспалительного от-



вета, полиорганной дисфункции и повышении летальности.

Основными проявлениями СКН являются парез кишечника (динамическая кишечная непроходимость) и увеличение внутрикишечного и внутрибрюшного давления (ВБД), которые усугубляют нарушения микроциркуляции в стенке кишечника, ведут к расстройству трофики, повышению проницаемости кишечной стенки, в результате чего происходит массивная транслокация агрессивной микробной флоры (грам-отрицательные формы) и токсинов в лимфатическое русло, портальный кровоток и парапанкреатическую клетчатку. Активируются гнилостные и бродильные процессы в кишечнике.

Выделяют три стадии СКН, которые определяют характер лечебных мероприятий и уровень летальности:

- 1-я стадия (рефлекторная) – угнетение моторики и всасывания жидкости без нарушения всасывания газов;
- 2-я стадия (промежуточная) – резкое нарушение всасывания жидкости и газов, растяжение кишки, венозный стаз в ее стенке, размножение микрофлоры;
- 3-я стадия (терминальная) – тяжелые нарушения микроциркуляции и резкий отек стенки кишки с развитием панкреатогенного сепсиса.

Таким образом, можно достоверно предположить, что терапия, направленная на профилактику транслокации кишечной флоры в область ПЖ и парапанкреатической клетчатки, приводит к реальному снижению летальности, причиной которой в фазу гнойных осложнений является панкреатогенная системная воспалительная реакция.

По Чикагскому согласительному договору (1991) [2], рекомендациям которого следуют практикующие врачи в России, диагноз «сепсис» выставляется при наличии очага инфекции, диагнозом «синдром системной воспалительной реакции» – при наличии двух или более органных дисфункций. Результаты посева крови при этом

не имеют значения, так как даже отрицательный результат не может быть основанием для снятия диагноза «сепсис». Профилактику инфицированного панкреонекроза необходимо проводить в следующих направлениях:

- быстрая ликвидация пареза кишечника;
- эффективная стартовая антибактериальная терапия;
- улучшение микроциркуляции, в том числе с целью снижения объема и тяжести некроза;
- иммуностимуляция.

### Материалы и методы

Проанализированы данные, полученные по результатам проводившихся профилактики и лечения СКН, развившегося вследствие панкреонекроза. В основной и контрольной группах (по 100 пациентов) для профилактики инфицирования панкреонекроза проводили антибактериальную терапию (фторхинолоны II–III поколения + метронидазол; при тяжести состояния выше 12 баллов по шкале оценки тяжести состояния больных при острых и хронических заболеваниях – АРАСНЕ II (acute physiology and chronic health evaluation) назначались карбапенемы: Тиенам, Меронем), антикоагулянтную (Гепарин, Фраксипарин, Клексан), антиоксидантную (Мексидол) и иммуностимулирующую терапию (Полиоксидоний, иммуноглобулины). В основной группе в дополнение к этой коррекции проводили терапию, направленную на профилактику и лечение СКН, которая включала следующие процедуры:

- ранний энтеральный лаваж и нутриционную поддержку;
- перидуральную блокаду;
- очистительные клизмы.

Для проведения кишечного лаважа через 2–3 часа после поступления пациента в стационар устанавливался назоэнтеральный зонд в начальный отдел тонкой кишки с помощью гастродуоденоскопа. Через зонд капельно или с помощью инфузомата вводили специальный раствор, состоящий из 100 мл вазелинового масла, 100 мл пробиотиков (применяли

Синдром кишечной недостаточности (СКН) является одним из ведущих патогенетических механизмов, осложняющих течение панкреонекроза. При СКН нарушаются все функции кишечника: моторная, секреторная, всасывательная, иммунная, барьерная.

Хилак форте), 100 мл физиологического раствора, 100 мл 10%-ного раствора глюкозы и 100 мл сернокислой магнезии. В течение 1-х суток вводили 500 мл раствора, 2-х и 3-х суток – по 1000 мл, далее – по 1200–1500 мл раствора. В контрольной группе кишечный лаваж не проводили. Состояние всех пациентов при поступлении оценивали как тяжелое. Тяжесть состояния в контрольной и основной группах оценивали по АРАСНЕ II, а степень эндотоксикоза – по клинической классификации степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации В.К. Гостищева [3]. Во всех случаях по этим шкалам группы наблюдаемых были сопоставимы.

В подтверждение тяжести панкреонекроза кроме клинической оценки тяжести состояния пациента применялись лабораторные методы: уровень лейкоцитоза и лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации; уровень гемоглобина, альбумина; активность амилазы крови и мочи, трансаминаз; уровень прокальцитонина, пептидов средней молекулярной массы, С-реактивного белка, кислотно-щелочного состояния, креатинина, мочевины, билирубина, функциональные резервы печени и почек, параметры иммунного статуса, оценка диуреза и мочевино-билирубинового комплекса. Дополнительно всем больным проводили инструментальные методы диагностики в динамике: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) с болюсным усилением,



магнитно-резонансную томографию (МРТ), лапароскопию. Диагностическая лапароскопия в 62% случаев при ферментативном перитоните и сальниковом бурсите переходила в лечебную для санации и дренирования брюшной полости и сальниковой сумки. Для экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, гемофильтрация) у 36% больных показаниями служили: тяжесть заболевания более 15 баллов по шкале APACHE II и степень эндотоксикоза (II–III степень). Рас-

пространенность некроза проверяли по методике, предложенной М.И. Прудковым [4].

Пациенты в наблюдаемых группах, несмотря на некоторые отличия по возрасту, сопутствующей патологии, полу, в целом были сопоставимы и типированы по проводимому лечению. Билиарный панкреатит был выявлен у 17% пациентов, алкогольный – у 48%, алиментарный – у 22%, сосудистый – у 13%.

До последнего времени одним из постулатов лечения острого панкреатита являлось полное голодание на протяжении 7–10 дней. При этом белково-энергетическую недостаточность в случае необходимости восполняли путем полного парентерального питания больных. Считалось, что до стихания воспалительных изменений в ПЖ прием пищи через рот вызывает ее дополнительную стимуляцию, что ведет к прогрессированию заболевания. В этой ситуации кишечник тяжело больных в течение длительного времени был лишен поступления питательных ингредиентов. Однако, как известно, именно поступление пищи в просвет тонкой кишки способствует нормализации всех ее функций, что позволяет предотвратить транслокацию микроорганизмов. Было доказано отсутствие какой-либо стимуляции внешней секреции ПЖ при введении пищи дистальнее двенадцатиперстной кишки (ДПК), а именно в тощую кишку за связку Трейтца. Подобный путь введения в современных условиях легко осуществить с помощью эндоскопической установки назоэнтерального зонда.

Основной функциональной единицей ПЖ является ацинус, который даже при отеке железы вызывает внешнесекреторную недостаточность, препятствует выделению сока ПЖ в просвет ДПК. При недостаточности ферментов ПЖ развивается мальабсорбция жиров, белков и углеводов. Организм человека не имеет достаточных механизмов для длительной компенсации нарушений белково-энергетического обмена.

В восстановлении пищеварительной функции и ликвидации СКН при недостаточности ферментов ПЖ при панкреонекрозе важное значение имеет также протезирование ферментной функции ПЖ. Нами изучено влияние комплексного лечения, схема которого рассматривается в данной статье, на интраабдоминальную гипертензию (ИАГ) и микроциркуляторные нарушения в основной и контрольной группах. В течение 7 суток 2 раза в день в основной (1-й) и контрольной (2-й) группах измерялось внутрибрюшное давление по методике J. Kron и соавт. (1998), M. Cheatham и соавт. (1998) [5] через катетер в мочевом пузыре. В норме ВБД составляет 4–10 мм рт. ст., при патологии различают 4 степени ВБД: I степень – 10–15 мм рт. ст.; II степень – 16–20 мм рт. ст.; III степень – 21–25 мм рт. ст.; IV степень – более 25 мм рт. ст. Для изучения состояния системной и регионарной микроциркуляции нами использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Регионарная микроциркуляция измерялась интраоперационно на коже передней брюшной стенки в области пупка на 5 см латеральнее разреза до и после операции. Оценка микроциркуляции проводилась по показателям базального кровотока: М – среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, Q – среднее колебание перфузии,  $K_v$  – коэффициент вариации.

## Результаты и обсуждение

В основной группе в 1-е сутки панкреонекроза средний уровень ВБД был  $14,2 \pm 1,0$  мм рт. ст., на 3-и сутки –  $14,5 \pm 0,9$  мм рт. ст., на 5-е сутки –  $12,1 \pm 0,7$  мм рт. ст., на 7-е сутки –  $9,3 \pm 0,8$  мм рт. ст.

В контрольной группе на 1-е сутки средний уровень ВБД составил  $16,9 \pm 1,1$  мм рт. ст., на 3-и сутки –  $17,3 \pm 0,8$  мм рт. ст., на 5-е сутки –  $14,3 \pm 0,8$  мм рт. ст., на 7-е сутки –  $11,9 \pm 0,6$  мм рт. ст.

Динамика изменения средних значений ВБД в обеих группах представлена на рис. 1.

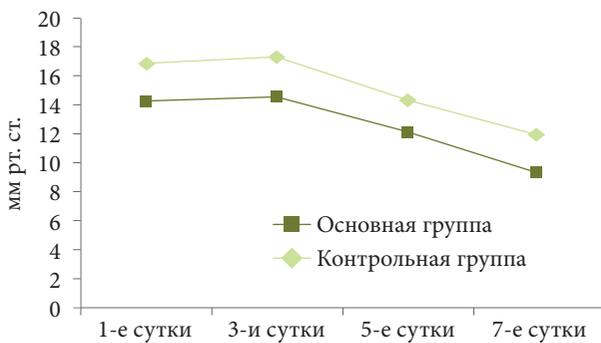


Рис. 1. Динамика средних значений внутрибрюшного давления

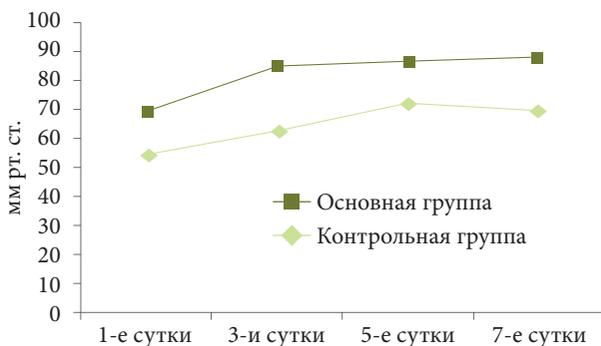


Рис. 2. Динамика средних величин перфузионного давления брюшной полости

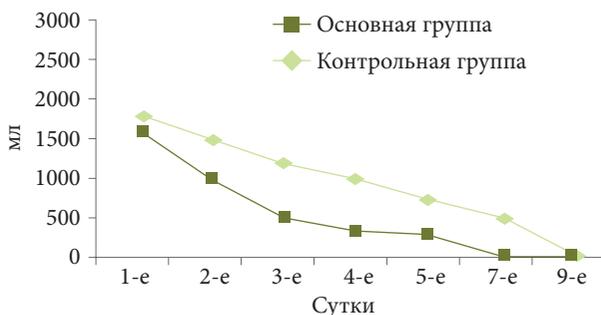


Рис. 3. Динамика объема застойной жидкости



Таблица 1. Проявление первых перистальтических шумов, отхождения газов и первого самостоятельного стула

Группы	Перистальтические шумы, сут					Отхождение газов, сут					Первый самостоятельный стул, сут				
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Основная	34	10	8	-	-	29	15	8	-	-	-	28	16	8	-
Контрольная	-	18	24	6	2	-	-	19	24	7	-	-	10	23	17

При наличии назоэнтеральной интубации и проведении лаважа внутрибрюшное давление снижалось, причем изменения в сторону нормализации шли быстрее. Всем пациентам определялся уровень перфузионного давления в брюшной полости. Динамика изменений средних значений перфузионного давления брюшной полости представлена на рис. 2. Средние величины перфузионного давления брюшной полости в основной группе составили в 1-е сутки послеоперационного периода  $69 \pm 1,5$  мм рт. ст., на 3-и сутки –  $85,3 \pm 2,5$  мм рт. ст., на 5-е сутки –  $86,8 \pm 2,0$  мм рт. ст., на 7-е сутки –  $88,5 \pm 2,5$  мм рт. ст. В контрольной группе средние величины перфузионного давления брюшной полости составили в 1-е сутки  $54,6 \pm 1,5$  мм рт. ст., на 3-и сутки –  $62,9 \pm 3,5$  мм рт. ст., на 5-е сутки –  $72,4 \pm 2,0$  мм рт. ст., на 7-е сутки –  $69,9 \pm 1,5$  мм рт. ст. При всех измерениях показатели микроциркуляции оказались значительно лучше в основной группе по сравнению с показателями в контрольной группе. Разрешение пареза и полное восстановление пассажа по кишечнику в основной группе через сутки отмечены у 36% пациентов, через 36 часов – у 24%, через 48 часов – у 28%, через трое суток – у 8%, через четверо суток – у 4%. В основной группе в течение трех суток парез разрешился у 88% больных, в более поздние сроки – у 12%. В контрольной группе парез разрешился через сутки у 16% пациентов, через 36 часов – у 11–22%, через 48 часов – у 24%, через трое суток – у 19%, через четверо суток – у 20%, через 5–7 суток – у 23% пациентов. В контрольной группе в течение первых трех суток парез разрешился у 57%, позже – у 42% пациентов.

Сброс застойного содержимого по желудочному зонду (рис. 3) в основной группе в 1-е сутки после начала лечения составил  $1600 \pm 400$  мл, на 2–3-и сутки –  $1000 \pm 250$  мл, на 3–5-е сутки –  $300 \pm 100$  мл, на 5–6-е сутки –  $300 \pm 100$  мл, на 7-е сутки – 0. В контрольной группе соответственно на 2-е сутки –  $1800 \pm 400$  мл, на 3-и сутки –  $1500 \pm 300$  мл, на 5-е сутки –  $1200 \pm 300$  мл, на 6-е сутки – 750 мл, на 7-е сутки –  $500 \pm 100$  мл и на 9-е сутки – 0.

Полное восстановление функции кишечника на 5–7-е сутки в основной группе отмечено у 48 пациентов (96%), в контрольной группе – у 42 (84%) (табл. 1). По мере восстановления перистальтики и функций кишечника снижались тяжесть состояния (в том числе по результатам биохимических показателей) и эндотоксикоз (табл. 2). Результаты анализа отчетливо продемонстрировали эффективность проводимого лечения в основной группе больных, о чем

Таблица 2. Изменения биохимических показателей и эндотоксикоза при тяжелом эндотоксикозе на 7-е сутки от начала лечения

Параметры	Контрольная группа	Основная группа
Общий белок, г/л	$55,4 \pm 4,6$	$58,1 \pm 3,52$
Альбумин, г/л	$19,6 \pm 5,6$	$22,1 \pm 2,49$
Билирубин, мкмоль/л	$49,5 \pm 28,7$	$28,5 \pm 7,9$
Прямая фракция, мкмоль/л	$30,1 \pm 19,2$	$19,2 \pm 10,7$
Непрямая фракция, мкмоль/л	$19,9 \pm 10,6$	$11,0 \pm 2,2$
Аспаратаминотрансфераза, ммоль/л	$60,0 \pm 11,2$	$61,0 \pm 3,3$
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	$63,7 \pm 13,9$	$52,4 \pm 5,25$
Калий, ммоль/л	$2,4 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,4$
Натрий, ммоль/л	$142,2 \pm 3,6$	$138,0 \pm 2,1$
Глюкоза, ммоль/л	$12,5 \pm 8,0$	$9,3 \pm 7,9$
Креатинин, мкмоль/л	$390,0 \pm 332,8$	$145,7 \pm 30,2$
Мочевина, ммоль/л	$18,1 \pm 5,4$	$8,3 \pm 2,4$
Лейкоциты, $10^9$ /л	$12,2 \pm 3,7$	$30,2 \pm 2,5$
<i>Коагулограмма</i>		
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	$30,0 \pm 3,6$	$34,2 \pm 2,6$
Тромбиновое время, с	$11,5 \pm 2,4$	$11,8 \pm 2,1$
Протромбиновое время, с	$13,0 \pm 2,5$	$13,8 \pm 1,4$
Международное нормализованное отношение	$2,32 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,07$

гастроэнтерология

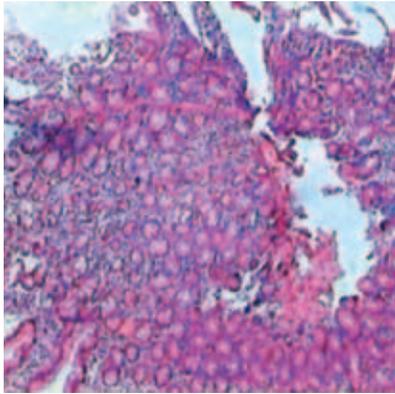


Рис. 4. Резкая дегенерация энтероцитов до начала лечения

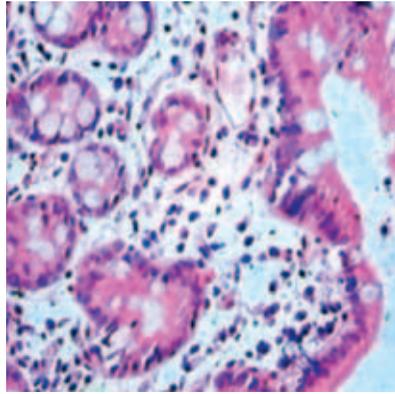


Рис. 5. Восстановление энтероцитов на 7-е сутки после начала лечения

свидетельствуют также данные энтеробиопсии (рис. 4 и 5). Инфицирование панкреонекроза в основной группе наступило у 22% пациентов, в контрольной – у 46%. При инфицированном панкреонекрозе в обеих группах в основном проведены малоинвазивные вмешательства: оментобурсостомия – 28, оментобурсостомия + люмбо-

томия – 18, дренирование жидкостных образований под ультразвуковым (УЗ) контролем – 17, некрсеквестрэктомия – 14. Всем пациентам при оментобурсостомии и люмботомии проводили плановую санацию под контролем видеоэндоскопии. При лечении инфицированного панкреонекроза важно своевременное раскрытие, адекватная санация

и дренирование всех зон некроза, что имеет основное значение в профилактике панкреатогенного сепсиса, полиорганной дисфункции и летальности. В основной группе панкреатогенный сепсис развился у 10 пациентов (10%), в контрольной – у 19 (19%); умерли в основной группе 8 пациентов (8%), в контрольной – 16 (16%).

### Заключение

Таким образом, своевременная ликвидация СНК при панкреонекрозе является одним из основных компонентов патогенетического лечения этого заболевания. В структуре лечения немаловажной является коррекция метаболических нарушений, напрямую связанная с использованием растворов, содержащих электролиты, пробиотики, что позволяет в 2 раза уменьшить инфицирование, развитие сепсиса и летальность при тяжелой форме панкреонекроза. ☉

### Литература

1. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // РМЖ. 1998. № 6. С. 697–706.
2. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // Chest. 1992. Vol. 101. № 6. P. 1644–1655.
3. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики // Хирургия. 2003. № 3. С. 50–54.
4. Прудков М.И., Шулуток А.М., Галимзянов Ф.В. и др. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита: пособие для врачей. Екатеринбург: ЭКС-Пресс, 2001. 48 с.
5. Diebel L.N., Dulchavsky S.A., Wilson R.F. Effect of increased intraabdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow // J. Trauma. 1992. № 1. P. 45–49.

### Treatment of intestinal failure syndrome in pancreonecrosis

M.D. Dibirov

Yevdokimov Moscow State Medical and Stomatological University, Department of Surgery and Clinical Angiology

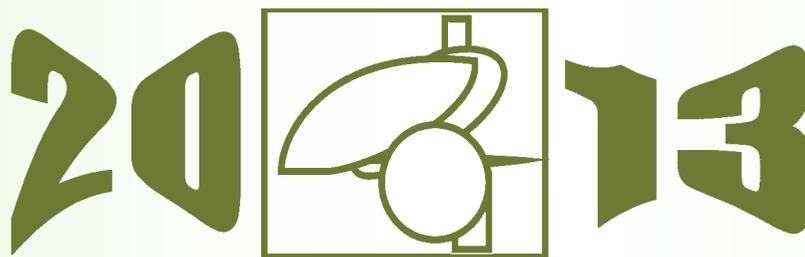
Contact person: Magomed Dibirovich Dibirov, m.dibirov@yandex.ru

*The results of prophylaxes and treatment of intestinal failure syndrome in 200 pancreonecrosis patients were analysed. Effects of combination treatment on intra-abdominal hypertension and microcirculation were studied. Pathogenetic treatment of pancreonecrosis involved pharmacotherapeutic and surgical methods. Main risk factors of intestinal failure syndrome were elucidated. The author highlighted the importance of timely detection and treatment of intestinal failure as one of central mechanisms deteriorating the course of pancreonecrosis.*

**Key words:** pancreonecrosis, intestinal failure syndrome, enteroparesis, intra-abdominal hypertension, microcirculatory abnormalities

Юбилейный XX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ  
ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

Москва, 19–21 марта 2013 г.



**Глубокоуважаемые коллеги!**

В марте 2013 года в Москве состоится юбилейный Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

Участие в Конгрессе и публикация тезисов бесплатны!

**Специальные темы:**

- Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей
- Реабилитация в детской гастроэнтерологии
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

**Состоится обсуждение и принятие рабочих протоколов по диагностике и лечению функциональных нарушений пищеварительной системы, панкреатитов, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лямблиоза у детей.**

В рамках Конгресса будет проходить цикл лекций, посвященный актуальным проблемам современной педиатрии, – **Таболинские чтения.**

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.  
Текущую информацию о Конгрессе Вы можете найти на сайте [www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru)

**Место проведения Конгресса:**

Москва, Центральный дом предпринимателя (бывший кинотеатр «Новороссийск»), ул. Покровка, д. 47/24.  
Ближайшие станции метро: «Красные ворота» и «Курская».

**Начало заседаний в 9-00**

**Все вопросы по поводу участия можно согласовать**

**по тел. (495) 936-94-74 и e-mail: [congresspg@gmail.com](mailto:congresspg@gmail.com) (проф. Бельмер Сергей Викторович)**

**или по тел. (495) 487-46-81 и e-mail: [gastropedclin@gmail.com](mailto:gastropedclin@gmail.com) (проф. Хавкин Анатолий Ильич)**

**Оргкомитет Конгресса**



Медицинский  
институт  
усовершенствования  
врачей Московского  
государственного  
университета  
пищевых производств,  
кафедра хирургии

# Холестаза в хирургии: современный взгляд на проблему

М.В. Костюченко

Адрес для переписки: Марина Владимировна Костюченко, boxmarina@ya.ru

*В статье рассматриваются современные методы лечения патологии, осложненной холестазом. Обсуждаются вопросы выбора лечебной тактики, приводятся варианты лечебных мероприятий, включающие как хирургическое вмешательство, так и комплексную медикаментозную коррекцию. Наряду с препаратами выбора для терапии холестаза – урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) и адеметионином – в случае дисфункционального генеза холестаза рекомендуется использование спазмолитических препаратов. Оптимальным лекарственным средством для снятия билиарного спазма является селективный миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид (Спарекс), который обладает быстрым эффектом и пролонгированным действием.*

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холестаз, острый холецистит, болевая желчная колика, желтуха, селективные миотропные спазмолитики, мебеверина гидрохлорид

## Формы холестаза

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний органов брюшной полости, сопровождающихся функциональными и органическими нарушениями в системе пищеварительного

тракта, в ряде случаев связанных с нарушениями оттока желчи. Для ЖКБ, вне зависимости от тяжести заболевания, характерно развитие холестаза. К вариантам клинических проявлений ЖКБ, осложненных холестазом, относятся следующие:

- желчная колика;
- водянка желчного пузыря;
- холецистит;
- эмпиема желчного пузыря;
- деструкция желчного пузыря;
- холецистохоледохолитиаз.

Несмотря на многообразие болевых ощущений, характерных для ЖКБ, по мнению ряда исследователей [1, 2], целесообразно выделять приступ болевой колики как отдельное заболевание, если он не сопровождается воспалительными явлениями в желчевыводящих путях. Как правило, причиной болевой колики является ущемление камня в пузырном протоке или шеечной части желчного пузыря, или функциональная дискинезия. Такие болезни, как острое воспаление желчного пузыря (острый холецистит), всегда сопровождаются изменением клинических и лабораторных показателей.

Сокращение стенки желчного пузыря вызывает сильную боль, если при этом не происходит выделение желчи из пузыря; затем внутрипузырное давление резко повышается и желчный пузырь растягивается. Спастическое сокращение мускулатуры желчных



путей, которое возникает как реакция на нарушение оттока желчи (препятствием могут служить и мелкие конкременты), а также раздражение рецепторов брюшины вызывают острую боль. Однако нельзя отрицать, что воспалительный процесс в желчном пузыре также может быть причиной нарушения оттока желчи и, соответственно, появления сильных болей. Боль чаще возникает на высоте пищеварения, то есть через 1–5 часов после приема пищи, может быть спровоцирована физическими и психическими нагрузками. Среди клинических признаков выделяют увеличенный напряженный желчный пузырь. Увеличение желчного пузыря связано с нарушением его опорожнения. Это происходит, например, при ущемлении камня в ампуле общего желчного протока или в области сфинктера Одди. Прохождение мелких камней через сфинктер Одди или отхождение камня в более широкую часть протока приводит к восстановлению оттока желчи и разрешению болевого приступа.

При ущемлении камня в шейечной части желчного пузыря или в пузырном протоке может развиваться острая водянка желчного пузыря. Приступ продолжается долго и заканчивается, когда желчный пузырь постепенно перестает сокращаться вследствие атонии и перерастяжения, превращаясь в фактически не функционирующий (отключенный) орган.

Острый холецистит является наиболее частым осложнением ЖКБ, этому способствуют застойные явления, связанные с нарушениями оттока желчи, развитие холестаза. В норме желчь в желчном пузыре стерильна, при дискинезиях в желчный пузырь лимфогенным или восходящим путем из двенадцатиперстной кишки попадают микробы. Застой желчи создает условия для ее инфицирования. В дальнейшем прогрессирующие воспаления и лейкоцитарной инфильтрации может приводить к переходу катарального

воспаления во флегмонозную (гнойную) форму. Исходом острого холецистита может быть инфицированная водянка желчного пузыря (в отличие от водянки, возникающей при закупорке пузырного протока без инфекции). Содержимое желчного пузыря становится мутным, гноевидным. Желчный пузырь растягивается, увеличивается в размерах, флегмонозно воспаленные стенки утолщаются. При прогрессировании воспаления в стенке желчного пузыря образуются участки некроза вплоть до перфорации, стенки желчного пузыря инфильтрируются, отток желчи еще более нарушается, желчный пузырь еще более растягивается, а его содержимое приобретает серозно-желчно-гнойный характер.

Холестаз проявляется, как правило, механической желтухой (симптом, возникающий не только при ЖКБ, но и при панкреатите, опухолях и ряде других заболеваний). Желтуха – это выраженное повышение содержания билирубина в крови и тканях. Если этот показатель увеличивается незначительно, то в желтый цвет окрашиваются только склера и слизистая оболочка мягкого нёба. При истинной желтухе окрашиваются не только кожа, но и внутренние ткани. Выделяют три вида желтухи: гемолитическую, печечно-клеточную (паренхиматозную), механическую.

Наиболее частым осложнением желчнокаменной болезни является острый холецистит, этому способствуют застойные явления, связанные с нарушениями оттока желчи, развитие холестаза. Холестаз, как правило, проявляется механической желтухой.

При ЖКБ желтуха носит механический характер, в меньшей степени – паренхиматозный. Паренхиматозная желтуха развивается при длительном застое желчи, который приводит к нарушению функции печеночных клеток, в структуре острой дисфункции печени можно выделить симптомы холестаза, цитолиза и печечно-клеточной недостаточности. Так, у больных панкреонекрозом, перитонитом, мезентериальным тромбозом первичные повреждения печени протекают по типу цитолиза, но в дальнейшем присоединяется синдром холестаза. Патогенетическим механизмом развития холестаза всегда является холестаз, а в большинстве случаев внепечечно- и внутрипечечно-холестаз ассоциирован с механической желтухой [3]. Однако описаны и безжелтушные формы. Наиболее сложен в плане

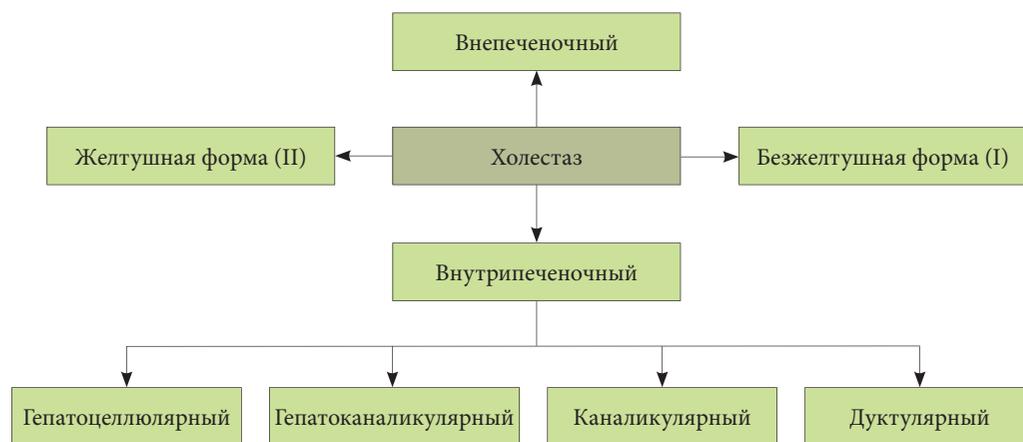


Рис. 1. Формы холестаза\*

\* Адаптировано по [7].



Таблица 1. Классификация внутрипеченочного холестаза по степени тяжести\*

Степень тяжести внутрипеченочного холестаза	Лабораторные показатели					
	ЩФ, ед/л	ГТПП, ед/л	ЛАП, ед/л	ЖК, мкмоль/л	ХС, ммоль/л	Билирубин, мкмоль/л
I – легкая степень	до 300	до 300	до 60	до 40	до 6	до 80
II – средняя степень	300–600	300–600	60–90	40–80	6–8	80–150
III – тяжелая степень	более 600	более 600	более 90	более 80	более 8	более 150

\* Адаптировано по [1].

ЩФ – щелочная фосфатаза; ГТПП – гамма-глутаминтранспептидаза; ЛАП – лейцинаминопептидаза; ЖК – желчные кислоты; ХС – холестерин.

лечения внутрипеченочный холестаза, запускающий каскад взаимосвязанных патофизиологических реакций, так называемый круг взаимного отягощения [2, 4–6]. Выделяют следующие формы холестаза (рис. 1) [7]:

- холестаза без желтухи с нормальным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышенным уровнем лейцинаминопептидазы (ЛАП) и гамма-глутаминтранспептидазы (ГТПП);
- холестаза без желтухи с повреждением гепатоцитов, повышением уровней ЩФ, ЛАП, ГТПП, глутаматдегидрогеназы (ГлДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ);
- холестаза с желтухой и повышением ЩФ и билирубина при нормальном уровне ГТПП;
- холестаза с желтухой и повреждением гепатоцитов с повышенным уровнем билирубина, ЩФ, ГТПП, ГлДГ, АЛТ, АСТ.

Степень тяжести холестаза определяется его формой, что чрезвы-

чайно важно для выбора тактики лечения (табл. 1) [1].

Холестаза средней степени тяжести выявляется, как правило, при субкомпенсированных нарушениях функции печени; частота его встречаемости составляет 87%, а частота случаев тяжелого холестаза – 11% [3]. На выраженность холестаза влияют биохимические и коллоидно-осмотические характеристики желчи, обусловленные хроническими заболеваниями печени.

### Лечебная тактика

В настоящее время в соответствии с клиническими данными была разработана определенная лечебная тактика в отношении патологии ЖКБ, осложненной холестазом. Выбор тактики, метода и объема применяемых мероприятий зависит от типа холестатического нарушения и его тяжести. Если известен причинный фактор холестаза, возможно этиологическое лечение: удаление камня, резекция опухоли, своевремен-

ная отмена лекарственного препарата, дегельминтизация и др. При механической обструкции желчного тракта и невозможности радикального лечения необходимо восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы). Лечебные мероприятия при развитии подпеченочного холестаза заключаются в применении дренирующих методов, обеспечении естественного пути оттока желчи, усилении продукции желчи, введении детоксикационного компонента и др. В комплексной коррекции используют желчегонные средства, обладающие некоторым гепатопротективным эффектом. Хирургическое разрешение обтурационного холестаза на современном этапе может проводиться при помощи мини-инвазивных технологий. У пожилых больных или у пациентов с высоким операционным риском и низким функциональным резервом лимитирующих органов проводится двухэтапное лечение холестаза. Первый этап заключается в диагностике и коррекции патологии протоковой системы, а также разрешения холестаза при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), являющейся общепризнанным методом исследования желчевыводящей системы и поджелудочной железы. По результатам ЭРХПГ решаются следующие вопросы: диагностика и определение уровня обтурации; выявление функциональных и анатомических изменений внепеченочных

Таблица 2. Препараты выбора для терапии внутрипеченочного холестаза\*

Препарат выбора	Патогенетический механизм формирования холестатического синдрома
Урсодезоксихолевая кислота	Нарушение формирования мицелл желчи Повреждение эпителия протоков Нарушение проходимости желчных протоков Нарушение состава желчных кислот
Адеметионин	Снижение проницаемости базолатеральной и каналикулярной мембран гепатоцитов Ингибирование мембранных переносчиков Нарушение целостности канальцев (мембран микрофиламентов, клеточных соединений) Нарушение везикулярного транспорта Разрушение цитоскелета гепатоцитов

\* Адаптировано по [3].



желчных путей и большого дуоденального сосочка; возможность эндоскопической коррекции нарушений [8]. Вторым этапом при необходимости выполняется холецистэктомия после ликвидации билиарной гипертензии и эндотоксикоза, а также коррекции гепаторенальной функции. Таким образом, у хирургических больных необходимо в случае выявления холестаза в первую очередь обеспечить ликвидацию препятствий току желчи. Учитывая двухфазность развития эндотоксикоза при механической желтухе и холестазе, некоторые авторы рекомендуют применение продленной энтеросорбции перед декомпрессией желчных протоков вплоть до купирования эндотоксикоза, печеночной дисфункции, а также стимуляцию желчеотведения [3]. На фоне желчной стимуляции нормализация биохимических показателей происходит быстрее, особенно у пациентов с механической желтухой.

При внутрипеченочном холестазе комбинация урсодезоксихолевой кислоты (УДХК – препарат Эсхол) в суточной дозе 13–15 мг/кг с адеметионином (в суточной дозе 800 мг парентерально в течение 14 дней, затем 1600 мг внутрь – 14 дней) является универсальной схемой для лечения холестаза любого генеза. Такое лечение за относительно короткий срок (примерно 28 дней) обеспечивает как максимальное снижение степени тяжести внутрипеченочного холестаза, так и улучшение качества жизни пациента (табл. 2).

### Терапия спазмолитиками

В случае дисфункционального генеза холестаза для снятия билиарного спазма и обеспечения оттока желчи рекомендуется прием спазмолитических препаратов (табл. 3) [9].

Оптимальным решением для снятия билиарного спазма является применение селективного миотропного спазмолитика (табл. 4) – мебеверина гидрохлорида [10–12]. Этот препарат обладает быстрым эффектом

Таблица 3. Механизм действия основных мышечных релаксантов\*

Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств)	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	М-холиноблокаторы (атропин, метацин, платифиллин, гастроцепин и др.)
Открытие Na <sup>+</sup> -каналов и поступление Na <sup>+</sup> в клетку	Блокаторы Na <sup>+</sup> -каналов (мебеверин)
Открытие Ca <sup>2+</sup> -каналов и поступление Ca <sup>2+</sup> в клетку из внеклеточного пространства Мобилизация и поступление Ca <sup>2+</sup> из внутриклеточных депо в цитоплазму и выход K <sup>+</sup> из клетки (начало реполяризации)	Блокаторы кальциевых каналов (пинавериума бромид, отилиония бромид) Мебеверин предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна
Активация фосфодиэстеразы, распад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), обеспечение энергией сокращения мышечного волокна	Блокаторы фосфодиэстеразы (альверин, дротаверин, папаверин и др.)
Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	Антагонисты 5NT <sub>3</sub> -рецепторов Антагонисты 5NT <sub>4</sub> -рецепторов
Регуляция мышечного сокращения с участием опиоидных рецепторов	Блокаторы мю-рецепторов и дельта-рецепторов, активаторы каппа-рецепторов (тримебутин)

\* Адаптировано по [9].

(через 20–30 минут после введения) и пролонгированным действием в течение 12 часов (препарат назначают два раза в день по 200 мг – 1 капсула). При необходимости по показаниям, определяемым отсутствием эффекта от консервативной терапии, выполняют эндоскопическую папиллотомию (ЭПСТ). При механической желтухе с холангиолитиазом и невозможности применения эндоскопической технологии целесообразно хирургическое вмешательство: операция из мини-доступа или традиционным открытым способом. Как вариант – микрохолецистостома, в случае невозможности применения эндоскопической методики как подготовительного этапа для последующей холедохолитомии открытым способом (по возможности из мини-доступа). Применение мебеверина гидрохлорида значительно снижает толщину стенки желчного пузыря по данным ультразвукового динамического контроля, способствует нормализации объема желчного пузыря, восстановле-

нию его моторно-эвакуаторной функции [10], устраняет патологический спазм сфинктеров билиарного дерева [12]. По данным Г.А. Хакамовой и соавт. (2011) [10], на фоне применения мебеверина гидрохлорида отмечается положительная динамика биохимических показателей пузырной и печеночной желчи: в пузырной порции желчи было отмечено снижение уровня холестерина (ХС) (6,43 ± 0,31 ммоль/л и 4,9 ± 0,32 ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты (14,9 ± 0,32 ммоль/л и 15,39 ± 1,28 ммоль/л) и холато-холестеринового коэффициента

Использование мебеверина гидрохлорида пролонгированного действия (Спарекс) показано в структуре лечения синдрома холестаза и профилактики прогрессирования печеночной дисфункции у хирургических больных.



Таблица 4. Сравнительная характеристика спазмолитических средств\*

Критерий	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Селективность в отношении ЖКТ	Неселективные	Неселективные	Является миотропным спазмолитиком селективного действия Действует только на гладкомышечные клетки ЖКТ и желчевыводящих путей
Механизм действия	Блокируют центральные и периферические м-холинорецепторы	Ингибируют фосфодиэстеразу	Является блокатором Na <sup>+</sup> -каналов и оказывает следующие эффекты: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ блокирует клеточные мембраны, поступление в клетку ионов натрия и кальция становится невозможным, при этом значительно уменьшается сила мышечного сокращения;</li> <li>■ блокирует восполнение депо кальция из внеклеточного пространства, ограничивая тем самым выход калия из клетки и предотвращая развитие гипотонии</li> </ul>
Фармакокинетика	Всасываются из ЖКТ Широко распределяются в тканях организма Проникают через гемато-энцефалический барьер	Всасываются из ЖКТ Широко распределяются в тканях организма	Не обладает системным действием Метаболизируется до неактивных метаболитов в стенке тонкой кишки и печени и действует только на ЖКТ
Фармакологические эффекты	Понижают тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (ЖКТ, желчевыводящих путей, бронхов, сосудов) Снижают секрецию соляной кислоты (HCl) в желудке, уменьшают количество выделений других экскреторных желез (слюнных, слизистых, потовых) Увеличивают число сердечных сокращений (ЧСС) Вызывают мидриаз, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления	Понижают тонус гладких мышц Уменьшают двигательную активность внутренних органов Расширяют кровеносные сосуды Способствуют увеличению кровотока, в том числе церебрального	Оказывает прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ Не оказывает влияния на нормальную перистальтику кишечника
Тропность в отношении сфинктера Одди	Не обладают избирательным действием в отношении сфинктера Одди	Не обладают избирательным действием в отношении сфинктера Одди	Обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди В 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди



Критерий	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Схема приема	По требованию (до недели)	По требованию	Курсовая терапия (месяц и более)
Побочные эффекты	<p>Сухость во рту</p> <p>Снижение остроты зрения</p> <p>Повышение внутриглазного давления</p> <p>Тахикардия</p> <p>Задержка мочеиспускания</p> <p>Атонический запор</p> <p>Застой желчи (нередко)</p> <p>Психическое возбуждение, галлюцинации, эйфория, головокружение (иногда)</p>	<p>Аллергические реакции</p> <p>Атриовентрикулярная (AV) блокада</p> <p>Желудочковая экстрасистолия</p> <p>Снижение артериального давления</p> <p>Тошнота</p> <p>Запор</p> <p>Сонливость</p> <p>Повышение активности печеночных трансаминаз</p> <p>Эозинофилия</p> <p>Головная боль, головокружение, бессонница, учащенное сердцебиение (редко)</p> <p>Гипотензия (очень редко)</p>	<p>Аллергические реакции (редко, в отдельных случаях)</p>
Противопоказания	<p>Глаукома</p> <p>Аденома предстательной железы</p> <p>Атония мочевого пузыря</p> <p>Запор</p> <p>Гипокинетическая дискинезия желчных путей</p> <p>Рефлюкс-эзофагит</p> <p>Ахалазия пищевода</p>	<p>AV-блокада</p> <p>Глаукома</p> <p>Выраженная печеночная, почечная и сердечная недостаточность</p> <p>Пожилыи возраст (риск развития гипертермии)</p> <p>Кардиогенный шок</p> <p>Артериальная гипотензия</p> <p>Пациенты с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (с осторожностью)</p> <p>Пациенты с аденомой предстательной железы (с осторожностью)</p>	<p>Гиперчувствительность к компонентам препарата</p>

\* По данным ГУ «Научный центр биомедицинских технологий РАМН».

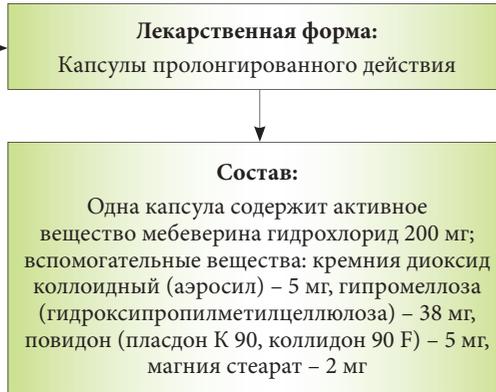
( $2,41 \pm 0,19$  и  $3,99 \pm 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), а в печеночной порции желчи отмечалось также снижение уровня ХС ( $2,63 \pm 0,22$  ммоль/л и  $2,02 \pm 0,16$  ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты ( $1,36 \pm 0,12$  ммоль/л и  $2,92 \pm 1,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и холатохолестеринового коэффициента ( $0,51 \pm 0,11$  и  $1,51 \pm 0,79$ ;  $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, использование мебеверина гидрохлорида показано в структу-

ре лечения синдрома холестаза и профилактики прогрессирующей печеночной дисфункции у хирургических больных.

В настоящее время в России выпускается препарат мебеверина гидрохлорида пролонгированного действия – Спарекс («Канон-фарма продакшн»), являющийся биоэквивалентным препаратом Дюспаталин («Солвей Фармасьютикалз Б.В.», Нидерланды). Спарекс производится в капсулах по 200 мг, это препарат пролонгиро-

ванного действия, что определяет удобство применения (рис. 2). При приеме внутрь Спарекс подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме. Препарат метаболизируется в печени до вератровой кислоты и мебеверинового спирта; выводится в основном почками в виде метаболитов, в небольших количествах – желчью. После многократного приема препарата Спарекс не наблюдается значительной кумуляции.



### Заключение

Спарекс не только обеспечивает эффект при спазме органов желудочно-кишечного тракта, но и может использоваться при желчной колике, а также в структуре комплексного лечения холестаза, осложняющего целый ряд хирургических заболеваний. Комплексное лечение, направленное на стабилизацию функционального состояния печени, позволяет получить хорошие результаты при холестатических заболеваниях в неотложной абдоминальной хирургии. ☺

Рис. 2. Лекарственная форма выпуска препарата Спарекс

### Литература

1. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис. ... докт. мед. наук. М.: ЦНИИГ, 2008. 236 с.
2. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу // Украинський терапевтичний журнал. 2005. № 3. С. 4–22.
3. Дибиров М.Д., Костюченко М.В. Гепаторенальная дисфункция в неотложной абдоминальной хирургии. М., 2011. 130 с.
4. Кубышкин В.А., Сергеева О.Н. Дюспаталин в практике абдоминальной хирургии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 8. С. 1–2.
5. Мельникова Д.В. Функциональные и структурные нарушения сердца и их коррекция при остром обтурационном холестаза на фоне декомпрессии холедоха (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2011. 23 с.
6. Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 6. С. 10–15.
7. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // Сопроводительная терапия в онкологии. 2006. № 2. С. 2–13.
8. Бойко В.В., Криворучко И.А., Тищенко А.М. и др. Современные подходы к хирургическому лечению обтурационного холестаза доброкачественной этиологии // Вісник Харківського національного університету. 2004. № 614. С. 24–28.
9. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2005. Т. 7. № 2. С. 101–104.
10. Хакамова Г.А., Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. и др. Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела // Лечащий врач. 2011. № 7. С. 83–86.
11. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: руководство для врачей. М., 2012. 175 с.
12. Шифрин О.С. Дюспаталин® в современном лечении постхолецистэктомического синдрома // Медицинский вестник. 2012. № 27 (604). С. 11.

### Current approach to cholestasis in surgery

M.V. Kostyuchenko

Moscow National University of Food Production, Institute of advanced medical education, Department of surgery

Contact person: Marina Vladimirovna Kostyuchenko, boxmarina@ya.ru

The authors discuss current treatment of cholestasis-associated diseases. Treatment strategy may include surgery and/or comprehensive medical therapy. In cases of dysfunctional cholestasis therapy of choice with ursodeoxycholic acid and ademethionin may be complemented by spasmolytic drugs. Myotropic spasmolytic mebeverine hydrochloride (Sparex) is characterized by rapid onset of effect and prolonged action, and is regarded as optimal drug for treatment of biliary spasm.

**Key words:** cholelithiasis, cholestasis, acute cholecystitis, painful biliary colic, jaundice, selective myotropic spasmolytics, mebeverine hydrochloride

# Спарекс® (мебеверин)

Спазмолитическое средство миотропного действия



- ≡ Устраняет спазмы и боль
- ≡ Препятствует развитию атонии
- ≡ Нормализует перистальтику ЖКТ
- ≡ Обеспечивает быстрый и продолжительный эффект



#### Схема приема:

Внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки за 20 мин до еды (утром и вечером).

Рег. уд: ЛСР-004416/09

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



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

## ПОБЕДА НАД СПАЗМАМИ И БОЛЬЮ!



Медицинский  
институт  
усовершенствования  
врачей Московского  
государственного  
университета  
пищевых производств,  
кафедра хирургии

# Профилактика послеоперационного гепаторенального синдрома

В.Ф. Зубрицкий, Н.В. Гибадулин, М.В. Костюченко

Адрес для переписки: Марина Владимировна Костюченко, [boxmarina@ya.ru](mailto:boxmarina@ya.ru)

*Современная методика профилактики развития гепаторенального синдрома (ГРС) у больных с острой абдоминальной патологией предполагает комплексный подход. Это и традиционные фармакологические схемы ранней детоксикации, и профилактика кишечной недостаточности, и использование мини-инвазивных и этапных методов хирургических вмешательств, снижающих хирургическую агрессию. Для профилактики печеночного компонента ГРС традиционно используют гепатопротективные препараты. В последнее время для профилактики печеночной дисфункции все чаще применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В статье приведена схема лечения ГРС у больных с острой абдоминальной патологией, при которой в качестве гепатопротективного средства использовался препарат Урдокса.*

**Ключевые слова:** гепаторенальный синдром, послеоперационный гепаторенальный синдром, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, острая абдоминальная патология

## Введение

Проблема гепаторенального синдрома (ГРС) обусловлена не только высокой частотой встречаемости, но и тяжестью течения послеоперационного периода при развитии этого осложнения. В хирургии органов брюшной полости частота развития ГРС достигает 26–43% [1–3], а летальность, связанная с ним, – 35–88% [4–7]. Как правило, печеночная дисфункция играет ведущую роль в структуре ГРС и прогрессировании эндотоксикоза [8, 9]. У лиц, страдающих различными заболеваниями печени, в отличие от тех, кто не имеет данной патологии, поражение почек выявляется чаще – в 10–20% случаев [10]. Степень снижения функции почек находится в прямой зависимости от функциональных и морфоструктурных нарушений функции печени [9, 11].



На протяжении многих лет с целью совершенствования своевременной профилактики и лечения ГРС разрабатывались системы и методы выделения групп пациентов, наиболее подверженных развитию этого грозного осложнения. Для выделения групп больных острой абдоминальной хирургической патологией с повышенным риском развития ГРС И.Н. Климович (2007) [8] предложил прогностический индекс (Pri), рассчитываемый по формуле:

$$Pri = N + R + F + J + Q + G + H + S,$$

где N – нозология заболевания; R – наличие перитонита; F – наличие острой кишечной недостаточности; J – наличие билиарной гипертензии; Q – показатель суммарной функции печени; G – показатель суммарной функции почек; H – гемокоагулогические нарушения; S – возраст больных. Каждый фактор оценивается в баллах относительно других факторов методом экспертной оценки. При этом нозологии заболеваний (N) оцениваются следующим образом: острый обтурационный холецистит (ООбтХ) – 1 балл, острый холецистит с механической желтухой (ОХсМЖ) – 2 балла, острая обтурационная тонкокишечная непроходимость (ООТКН) – 3 балла, острый аппендицит с распространенным перитонитом (ОАсРП) – 4 балла, стерильный панкреонекроз – 5 баллов, инфицированный панкреонекроз – 6 баллов; наличие перитонита (R) – 4 балла; наличие острой кишечной недостаточности (F) – 3 балла; наличие билиарной гипертензии (J) – 2 балла; нарушение суммарной функции печени (Q) оценивается при помощи модульной формулы А. Петри и соавт. (2003) [12], когда I степени нарушения соответствует 1 балл, II степени – 2 балла, III степени – 3 балла; нарушение суммарной функции почек (G) – по модульной формуле А. Петри и соавт. (2003) [12], когда I степени нарушения соответствует 1 балл, II степени – 2 балла, III степени – 3 балла; изменение

процессов гемокоагуляции (H), при этом гиперкоагуляции соответствует 1 балл, диссеминированному внутрисудистому свертыванию (ДВС-синдрому) Ia стадии – 2 балла, ДВС-синдрому Ib стадии – 3 балла и ДВС-синдрому II стадии – 4 балла. Возраст больных (S) до 60 лет оценивается в 0 баллов, от 60 до 75 лет – в 1 балл, старше 75 лет – в 2 балла. Исходя из клинических данных и результатов биохимических исследований, различают три степени Pri: I степень – 4–10 баллов, II степень – 11–14 баллов, III степень – 15 баллов и выше.

### Профилактика и лечение гепаторенального синдрома

М.Д. Дибировым и соавт. (2010) уточнены факторы риска развития ГРС у хирургических больных и разработана удобная для применения в клинической практике балльная шкала для выявления групп риска (табл. 1) [13], а также алгоритм для определения тяжести течения прогнозируемого ГРС, основанный на оценке функциональных резервов печени и почек (табл. 2), с помощью которого возможно проведение направленной профилактики ГРС.

В качестве мер профилактики развития ГРС в настоящее время предпочтение отдается комплексному подходу, включающему не только традиционные фармакологические схемы лечения, но и раннюю детоксикацию, профилактику кишечной недостаточности и использование мини-инвазивных и этапных методов хирургических вмешательств, снижающих хирургическую агрессию. У больных с высоким риском гепаторенальных осложнений предпочтение отдается мини-инвазивным методам хирургических вмешательств [14]. При этом, выбирая тактику (выполнение одноэтапных и симультанных операций или разбиение оперативного вмешательства на этапы) с целью снижения хирургической агрессии и риска органических дисфункций, ряд авторов основываются на данных о коронарном резерве пациентов [15].

Таблица 1. Шкала для оценки прогноза развития печеночно-почечного синдрома в соответствии с факторами риска\*

Параметры	Баллы
<i>Время от начала заболевания</i>	
До 6 часов	0
6–12 часов	1
12–24 часа	2
До 3 суток	4
3–5 суток	5
Более 5 суток	6
<i>Тяжесть состояния по шкале APACHE II</i>	
< 10 баллов	1
10–15 баллов	2
15–20 баллов	3
> 20 баллов	5
<i>Пожилой возраст</i>	
До 50 лет	0
50–60 лет	1
60–70 лет	2
70–80 лет	3
> 80 лет	4
<i>Сопутствующие заболевания/состояния</i>	
Заболевания печени	3
Хронический алкоголизм	3
Сахарный диабет	4
Заболевания почек	3
Критический стеноз или окклюзия брюшного отдела аорты и ее ветвей	2
Аллергические реакции	2
<i>Длительность экстренной операции</i>	
до 1 часа	2
до 3 часов	3
более 4 часов	4
Релапаротомия	5
Длительная артериальная гипотония	3

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) – шкала оценки тяжести состояния больных при острых и хронических заболеваниях.

Риск развития осложнений со стороны печени и почек оценивается следующим образом: при сумме баллов до 10 – низкий, от 10 до 20 баллов – средний, от 20 до 30 баллов – высокий, более 30 – крайне высокий риск.

\* Адаптировано по [13].



**Таблица 2. Алгоритм оценки прогноза тяжести и исхода гепаторенальной дисфункции у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости**

Прогноз в соответствии с факторами риска	Функциональный резерв печени	Функциональный резерв почек	Итоговый прогноз
Низкий риск (до 10 баллов)	Высокий (2 ± 0,10 и более)	Высокий (10–15%)	Благоприятный
	Средний (1,5 ± 0,18 – 1,8 ± 0,14)	Средний (7–9%)	Относительно благоприятный
Средний риск (10–20 баллов)	Высокий	Средний	Относительно благоприятный
	Средний	Высокий	
Высокий риск (20–30 баллов)	Средний	Средний	Сомнительный
	Низкий (1,2 ± 0,08 – 1,4 ± 0,03)	Низкий (3–6%)	Неблагоприятный
Крайне высокий риск (более 30 баллов)	Низкий или отсутствует (1 и менее)	Низкий или отсутствует (менее 3%)	Крайне неблагоприятный

Среди фармацевтических средств для профилактики печеночного компонента ГРС, помимо антиоксидантной терапии и модуляторов цикла Кребса, традиционно используют гепатопротективные препараты. Поскольку ведущими морфофункциональными синдромами поражения печени при гепаторенальной дисфункции являются холестаза и цитолиз [14], применение гепатопротекторов показано для повышения устойчивости печени и почек к токсической агрессии, особенно у больных с метаболическим синдромом и фоновыми заболеваниями печени [8, 16]. Гепатопротектив-

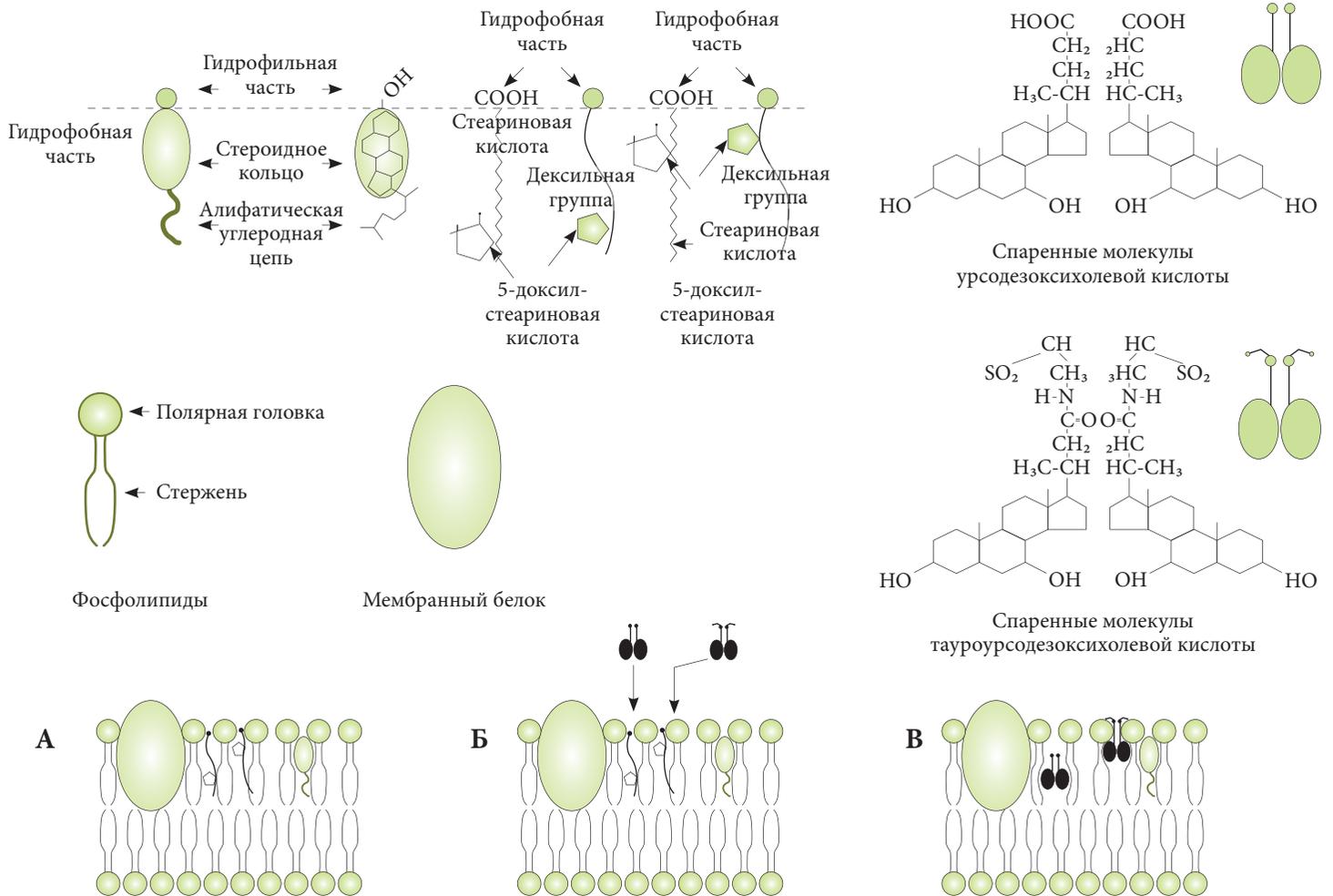
ными свойствами обладают разнообразные средства: препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты и их производные, витамины, антиоксиданты и витаминоподобные препараты и др. (табл. 3) [17]. Наиболее часто применяемыми являются препараты, обладающие не только антиоксидантными свойствами, но и возможностью стабилизации и частично репарации клеточных мембран гепатоцитов. Роль препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, заключается в поддержании нормальной текучести и репарации

клеточных мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы. К гепатопротекторам аминокислотного ряда или их производным относят, например, адemetионин. Адemetионин играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот

**Таблица 3. Группы гепатопротекторов\***

Группы гепатопротекторов	Препараты
Препараты, содержащие естественные и полусинтетические флавоноиды расторопши	Гепабене, Легалон, Карсил, Гепатофальк Планта, Силибор
Препараты, содержащие естественные и полусинтетические флавоноиды других растений	Хофитол, Катерген, Лив.52
Органопрепараты животного происхождения	Сирепар, Гепатосан
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале, Фосфоглив, Эссливер, Эплир
Препараты с преимущественно детоксицирующим действием	Глутаргин и др., урсодезоксихолевая кислота (УДХК)
Препараты разных групп	Бемитил, Гептрал, липоевая кислота (тиоктовая кислота), Гепа-Мерц, нестероидные анаболики (Метилурацил, Пентоксил, натрия нуклеинат)

\* Адаптировано по [17].



А – строение мембраны; Б – локусы для встраивания дезоксихолевых кислот; В – расположение встроившихся кислот в стенке мембраны.

Рис. 1. Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты на клеточную мембрану\*

\* Адаптировано по [18].

и многих ксенобиотиков) и аминпропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Альфа-липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в энергетическом обмене клеток печени, участву-

ет в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. Альфа-липоевая кислота также выполняет роль кофермента в мультиэнзимных комплексах митохондрий.

В последнее время для профилактики печеночной дисфункции активно применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), например препарат Урдокса компании «Фармпроект». УДХК является гидрофильной, нетоксичной, третичной желчной кислотой. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека составляет 4%. Прием УДХК приводит к уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных

желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. УДХК, встраиваясь в фосфолипидный бислой мембран гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов, стабилизирует мембранные структуры и повышает устойчивость к повреждающим факторам (рис. 1) [18].

Известно, что УДХК образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, деоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки. Иммуномодулирующий эффект УДХК заключается в уменьшении



Таблица 4. Схема лечения при гепаторенальном синдроме (ГРС) у больных с острой абдоминальной хирургической патологией\*

Степени ГРС	Базисная терапия печечно-почечной недостаточности		
	До операции	Во время операции	После операции
ГРС I степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ангиолитики и антиагреганты (Компламин, Трентал и др.)</li> <li>■ Пресакральные новокаиновые многокомпонентные блокады</li> <li>■ Гастродуоденокинетики (Церукал, Даларгин)</li> <li>■ Энтеросорбенты (Энтеросгель, Энтеросорб, Полифепан)</li> <li>■ Петлевые диуретики (например, фуросемид)</li> <li>■ Антагонисты кальция для устранения почечной вазоконстрикции и снижения реабсорбции ионов Na (изоптин и др.)</li> <li>■ Гепатопротекторы<sup>†</sup></li> <li>■ Антиоксиданты (Мексидол, витамины С, Е и др.)</li> <li>■ Антибиотики выбора (фторхинолоны и метронидазол)</li> <li>■ Пребиотик (лактоулоза)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Адренергетики (Дофамин, добутамин в «почечных» дозах)</li> <li>■ Петлевые диуретики</li> <li>■ Энтеральная интубация</li> <li>■ Наружное дренирование желчных путей (у больных острым осложненным калькулезным холециститом и панкреонекрозом)</li> <li>■ Дренирование круглой связки печени или пахового лимфатического узла для проведения лимфотропной терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ангиолитики и антиагреганты</li> <li>■ Пресакральные новокаиновые блокады</li> <li>■ Гастродуоденокинетики</li> <li>■ Энтеральное введение оксигенированных энтеросорбентов, пребиотиков (Хилак-форте) и пробиотиков (Колибактерин, Энтерол, Бифиформ)</li> <li>■ Ультрафиолетовое облучение (УФО) крови</li> <li>■ Холесорбция</li> <li>■ Схема антибиотикотерапии продолжена</li> <li>■ Ранняя нутритивная поддержка</li> <li>■ Эндолимфатическая терапия</li> </ul>
ГРС II степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС I степени</li> <li>■ Адренергетики в «почечных» дозах (Дофамин или добутамин)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС I степени</li> <li>■ Дренирование пупочной вены для подведения гепатопротекторов и антиоксидантов непосредственно к печени</li> <li>■ Дренирование грудного лимфатического протока у больных, инфицированных панкреонекрозами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС I степени</li> <li>■ Свежезамороженная плазма, альбумины</li> <li>■ Гептрал, 5%-ный раствор глюкозы, Мексидол, витамин С внутривенно</li> <li>■ Серийный плазмаферез</li> <li>■ При панкреонекрозах не прямое электрохимическое окисление лимфы (НЭХОЛ)</li> </ul>
ГРС III степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС II степени</li> <li>■ УФО крови</li> <li>■ Свежезамороженная плазма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС II степени</li> <li>■ Почечные вазодилататоры (терлипрессин, орнипрессин и др.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Схема терапии при ГРС II степени</li> <li>■ Парентеральное питание с применением белков без ароматических аминокислот (Аминостерил N-Гепа и др.)</li> </ul>

<sup>†</sup> В качестве гепатопротектора при ГРС I степени использовался препарат Урдокса.

\* Адаптировано по [8].



аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей, подавлении аутоиммунного воспаления, снижении продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерферона-гамма), уменьшении экс-

холестазом любого генеза и способствует максимальному снижению степени тяжести внутрипеченочного холестаза и улучшению качества жизни в срок 28 дней [22]. Обширный спектр влияния УДХК позволяет с каждым днем расширять область ее применения вплоть до гепатопротекции

торов при изучении активности глутатионпероксидазы и каталазы, концентрация которых превосходит таковую у интактных животных при снижении концентрации продуктов перекисного окисления липидов. В конечном счете для стабилизации мембран гепатоцитов, почечного эпителия важна цитопротекция, обеспечивающая благоприятное воздействие на клиническое течение гепаторенальной дисфункции.

Комплексный подход к профилактике хирургического ГРС позволяет значительно снизить переход гепаторенальной дисфункции в ГРС, то есть в более тяжелые формы этого грозного осложнения хирургического лечения. Одна из рекомендуемых схем лечения ГРС у больных с острой абдоминальной патологией приведена в таблице 4 [8].

Современная концепция профилактики гепаторенального синдрома среди больных с острой абдоминальной хирургической патологией, относящихся к группам риска, включает применение в качестве гепатопротективного средства препарата Урдокса.

прессии молекул человеческого лейкоцитарного антигена главного комплекса гистосовместимости (human leukocyte antigen – HLA) I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах [19, 20]. УДХК предупреждает развитие фиброза печени, окислительное повреждение клеток печени и желчных путей, тормозит коллагенообразование, блокирует высвобождение свободных радикалов и подавляет процессы перекисного окисления липидов, подавляет избыточный апоптоз клеток печени и желчных путей [21]. Доказан холеретический эффект препарата Урдокса, обладающего заметным гепатопротективным эффектом, облегчающим кровоток и уменьшающим воспалительные явления. На фоне желчной стимуляции препаратом Урдокса нормализация биохимических показателей происходит быстрее, что особенно важно для пациентов с механической желтухой после хирургического ее разрешения. Комбинация УДХК (в рассматриваемом случае – препарата Урдокса) в суточной дозе 13–15 мг/кг с адеметионином в суточной дозе 800 мг парентерально в течение 14 дней, затем 1600 мг внутрь в течение последующих 14 дней является универсальной для лечения больных с внутрипеченочным

и иммуномодуляции печеночной функции при атопическом дерматите [20].

В комплексной коррекции для снижения токсических эффектов аммиака и других токсических веществ белкового происхождения, предупреждения печеночной энцефалопатии применяют и другие препараты, например Гепа-Мерц, лактулозу по 30–50 мл 3 раза в сутки внутрь. Однако при развитии выраженных почечных нарушений препарат Гепа-Мерц следует применять с осторожностью. Обязательным в последнее время считается введение антиоксидантов (альфа-токоферол, витамин С, Мексидол и др.), регуляторов окислительных циклов и субстратов цикла Кребса (Реамберин, Янтавиг, сукцинаты, fumarаты и др.). Активно применяется Ремаксол, увеличивающий уровень восстановленного глутатиона с сохранением концентрации белковых SH-групп в ткани печени. Считается, что препарат поддерживает энергетический метаболизм печеночных клеток за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, предотвращая окислительную модификацию глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Антиоксидантный эффект Ремаксоло подтвержден рядом ав-

### Заключение

Активно внедряющаяся современная концепция профилактики ГРС среди больных с острой абдоминальной хирургической патологией, относящихся к группам риска, включающая не только медикаментозную поддержку, но и новые алгоритмы прогнозирования ответа организма, основанные на оценке функциональных резервов органов и использовании мини-инвазивных технологий операций, позволяет проводить эффективное лечение и в большинстве случаев обеспечивать благоприятный прогноз. При этом в качестве гепатопротективного средства возможно применение препарата Урдокса, обладающего достаточной эффективностью и экономической рентабельностью. Для прогнозирования развития ГРС и его предполагаемой тяжести целесообразно применять шкалу прогноза развития печеночно-почечного синдрома по факторам риска, разработанную М.Д. Дибировым, М.В. Костюченко и соавт. (2010) [13], и алгоритм прогноза тяжести и исхода гепаторенальной дисфункции, основанный на определении функционального резерва печени и почек. ●

гастроэнтерология



## Литература

1. *Пытель А.Я.* Гепаторенальный синдром. Руководство по хирургии / Под ред. Б.В. Петровского. М., 1962. Т. 7. 68 с.
2. *Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А.* Недостаточность печени. М.: Медицина, 1978. 327 с.
3. *Майстренко Н.А., Мовчан К.Н., Волков В.Г.* Неотложная абдоминальная хирургия. Практикум. СПб.: Питер, 2002. 304 с.
4. *Шиманко И.И., Мусселиус С.Г.* Острая печеночно-почечная недостаточность. М.: Медицина, 1993. 288 с.
5. *Аскерханов Г.Р., Гусейнов А.Г., Загиров У.З. и др.* Программированная релапаротомия при перитоните // Хирургия. 2000. № 8. С. 20–23.
6. *Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В.* Эндогенная интоксикация при острых хирургических заболеваниях. Ярославль, 2000. 283 с.
7. *Mentula P., Kyranpaа M.L., Kemppainen E. et al.* Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92. № 1. P. 68–75.
8. *Климович И.Н.* Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2007. 44 с.
9. *Пиманов С.И.* Новая концепция гепаторенального синдрома // Consilium Medicum UKRAINA. Гастроэнтерология/Хирургия. 2010. № 2. С. 13–17.
10. *Тареева И.Е., Андросова С.О.* Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки // Тер. архив. 1999. № 6. С. 17–21.
11. *Ванин К.Ю.* Диагностика гепаторенального синдрома на ранних стадиях развития портальной гипертензии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2008. 25 с.
12. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.
13. *Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Юанов А.А. и др.* Профилактика и лечение гепаторенального синдрома при острой кишечной непроходимости // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 8. С. 33–37.
14. *Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Габиров Р.М. и др.* Хирургическая тактика при холецистопанкреокардиальном синдроме у лиц пожилого и старческого возраста // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 2–3. С. 24–25.
15. *Брискин Б.С., Хамитов Ф.Ф., Костюченко М.В.* Определение показаний к симультанным операциям на магистральных артериях и желчном пузыре // Актуальные вопросы современной хирургии. Материалы Всероссийской конференции, посвященной 85-летию Астраханского областного научного медицинского общества хирургов, 14–15 сентября 2006 г. С. 29–30.
16. *Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е.* Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: МИА, 2009. 240 с.
17. *Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г. и др.* Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
18. *Leuschner U., Guldutuna S., Bhatti S. et al.* Cytoprotection by ursodeoxycholic acid. Cholestatic liver diseases. Kluwer Academic Publishers, 1994. P. 218–225.
19. *Буеверов А.О.* Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 6. С. 18–22.
20. *Балтабаев М.К., Садькова Д.А., Койбагарова А.А.* Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии больных атопическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 4. С. 56–63.
21. *Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al.* A randomized controlled trial of highdose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 5. P. 1011–1019.
22. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н.* Холестаз: руководство для врачей. М., 2012. 175 с.

## Prevention of post-operation hepatorenal syndrome

V.F. Zubritsky, N.V. Gibadulin, M.V. Kostyuchenko

Moscow National University of Food Production, Institute of advanced medical education, Department of surgery

Contact person: Marina Vladimirovna Kostyuchenko, boxmarina@ya.ru

*Current methods of prevention of post-operation hepatorenal syndrome in patients with acute abdominal pathology involve modern detoxication agents, prevention of gastrointestinal loss, and using of conservative and step-wise surgery to decrease surgical trauma. Traditionally, to prevent hepatic component of hepatorenal syndrome hepatoprotective drugs are used. Currently, the ever-broadening use of ursodeoxycholic acid should be noted. The authors discuss treatment of hepatorenal syndrome in patients with acute abdominal pathology using Urdoxa (ursodeoxycholic acid) for hepatoprotection.*

**Key words:** hepatorenal syndrome, post-operation hepatorenal syndrome, hepatoprotective drugs, ursodeoxycholic acid, acute abdomen pathology

# Урсодезоксихолевая кислота



**ФАРМ  
ПРОЕКТ**  
СОВРЕМЕННОЕ ФАРМПРОИЗВОДСТВО



Лечение  
заболеваний печени  
и желчевыводящих путей  
различной этиологии

## Урдокса®

### КАЧЕСТВО

субстанция  
европейского  
производителя  
(Италия)

производство  
по стандартам GMP

доказанная  
биоэквивалентность

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

препарат апробирован  
в ведущих  
гастроэнтерологических  
клиниках Российской  
Федерации

### ДОСТУПНОСТЬ

доказанная  
фармакоэкономическая  
база

может быть выписан  
льготным категориям  
граждан

дешевле  
импортных аналогов



Реклама

ЗАО «Фармпроект»  
192236, г. Санкт-Петербург,  
ул. Софийская, д.14.  
Тел.: (812) 331-93-11  
Факс: (812) 331-93-10  
[www.farmproekt.ru](http://www.farmproekt.ru)  
[sales@farmproekt.ru](mailto:sales@farmproekt.ru)  
[www.urdoksa.ru](http://www.urdoksa.ru)



Научно-исследовательский институт питания РАМН, Москва

# Непереносимость глютена с позиций физиологии пищеварения

Ю.А. Лысиков

Адрес для переписки: Юрий Александрович Лысиков, yl20@mail.ru

*В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и особенностей диагностики заболеваний, обусловленных непереносимостью глютена, которую, как правило, ассоциируют с целиакией. В числе механизмов непереносимости глютена рассматривается также атопическая форма пищевой аллергии на пшеницу и пищевая гиперчувствительность к белкам злаков. Для больных с целиакией и гиперчувствительностью к глютену специалисты рекомендуют дифференцированный подход к питанию, что предполагает формирование индивидуальной диеты, включающей безглютеновые продукты, которые также не содержат ряда других пищевых белков, являющихся аллергенами для больных целиакией и лиц с гиперчувствительностью к глютену.*

**Ключевые слова:** слизистая оболочка тонкой кишки, межэпителиальные лимфоциты, морфологическая диагностика целиакии, титры антиглиадиновых антител, гиперчувствительность к глютену

## Введение

Непереносимость глютена – белка, который содержится в таких злаках, как пшеница, рожь, ячмень и овес, – может быть обусловлена тремя основными механизмами. Первый и наиболее известный механизм непереносимости глютена ассоциируется с целиакией. Это заболевание, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является аутоиммунным и характеризуется поражением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) (Т-клеточно-опосредованная энтеропатия) у генетически предрасположенных лиц [1]. Второй механизм непереносимости глютена связан с атопической формой пищевой аллергии на пшеницу, что может сопровождаться появлением в крови общего и специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) к отдельным белкам



злаков. Следует подчеркнуть, что белок пшеницы является одним из наиболее значимых пищевых антигенов [2]. Кроме atopической реакции на белки злаков, в организме может формироваться третий механизм непереносимости, связанный с выработкой антител класса IgG, который называют пищевой гиперчувствительностью. В этом случае в организме помимо кожных очень часто развиваются и кишечные проявления реакции на белки злаков, которые могут сопровождаться метеоризмом, вздутием и болями в животе, а также неустойчивым стулом. В настоящее время непереносимость глютена, как правило, связывают с целиакией, которую уже не считают редким заболеванием. В западных странах в результате проведенных эпидемиологических исследований целиакию выявляют у 1% населения. В то же время число диагностированных случаев целиакии значительно ниже данного показателя. Например, в Италии с 60-миллионным населением «ожидаемое» количество больных должно составлять 600 тыс. человек. В действительности диагноз установлен не более чем у 100 тыс. пациентов [3]. В Москве, где число жителей превышает 10 млн человек, по расчетам, количество больных целиакией должно составлять не менее 100 тыс. человек. По мнению известного финского патолога P. Collin, количество жителей Москвы, больных целиакией, достигает 50 тыс. Однако в настоящее время в Москве число детей и взрослых с диагнозом «целиакия» более чем на порядок меньше. Почему из года в год в Москве при диагностике целиакии выявляется ничтожно малое число больных? Может быть, это связано с ошибками диагностики? Или наряду с несколькими сотнями больных, у которых выявлена целиакия, у сотен тысяч она протекает латентно, а еще у десятка тысяч «больных» не исключена «потенциальная целиакия»?

### Этиология и патогенез целиакии

Наиболее точное определение целиакии дал в 1996 г. швейцар-

ский врач Л. Бине [4]: «Целиакия, которую также называют глютенчувствительной энтеропатией, определяется как хроническое заболевание, при котором наблюдается характерное, хотя и неспецифическое, поражение слизистой оболочки тонкой кишки, вызывающее нарушение всасывания; при этом восстановление характерного поражения слизистой оболочки наступает при исключении из диеты глиадинов пшеницы, ржи и аналогичных им проламинов ячменя и овса. Заболевание встречается как у детей, так и у взрослых и всегда сопровождается характерными гистологическими изменениями слизистой оболочки, выявляемыми при биопсии. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки наблюдается полная атрофия ворсинок (плоская поверхность слизистой), гипертрофия крипт и выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. У большинства пациентов после исключения из диеты глютена происходит восстановление нормальной структуры слизистой оболочки. От пациента к пациенту клиническая симптоматика целиакии варьирует в довольно широких пределах, основополагающим моментом при этом является протяженность участка тонкой кишки, затронутого поражением (атрофией)». Рассмотрим эти положения, которые касаются целиакии, последовательно и более подробно. Целиакия является хроническим заболеванием, и в его основе лежат генетические факторы, которые до сих пор не обнаружены. И сделать это, очевидно, непросто, поскольку даже среди однояйцевых близнецов, которые несут абсолютно одинаковые гены, целиакия развивается у обоих только в 75% случаев [5]. Следовательно, для возникновения и манифестации заболевания помимо «генов целиакии» и глютена необходим еще один триггер или целый ряд триггеров. Около 30% популяции являются носителями гетеродимеров DQ2/

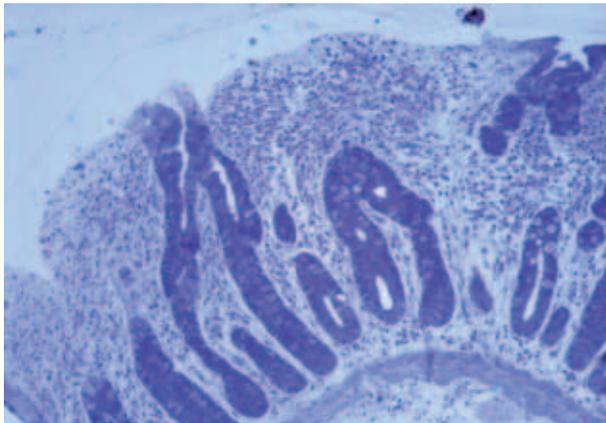
Патогенез больных с нелеченой целиакией всегда сопровождается характерными гистологическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки. «Золотым стандартом» диагностики целиакии являются гистологические исследования.

DQ8 без каких-либо клинических и морфологических признаков целиакии, а среди носителей данных аллелей число больных целиакией составляет около 1%.

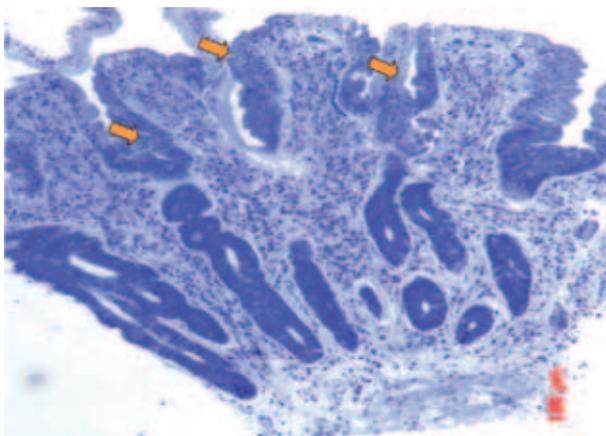
При целиакии наблюдается характерное, хотя и неспецифическое поражение СОТК. Характерными особенностями поражения СОТК у больных с нелеченой целиакией являются: полная атрофия (или субатрофия) ворсинок, гипертрофия крипт и выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками. При этом в составе кишечного эпителия значительно увеличивается число межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), которое, как правило, превышает 40% и может достигать 100% и более. Из этого определения следует важный вывод о том, что патогенез больных с нелеченой целиакией всегда сопровождается характерными гистологическими изменениями СОТК. Отсутствие атрофических изменений свидетельствует об отсутствии целиакии. Именно поэтому гистологические исследования до сих пор являются «золотым стандартом» диагностики целиакии, несмотря на то что на протяжении многих лет врачи продолжают искать более простой и менее инвазивный метод диагностики этого заболевания.

### Критерии диагностики

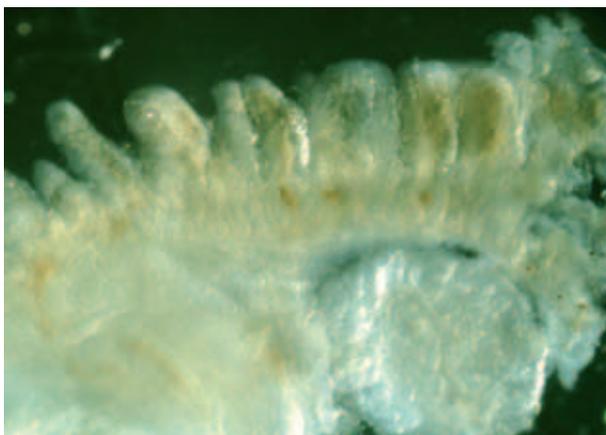
В 1992 г. M.N. Marsh [6] разработал классификацию, в основе которой лежат три основных критерия целиакии: атрофия ворсинок, гипертрофия крипт и повышенное число МЭЛ. В 1999 г. G. Oberhuber



*Рис. 1. Полная атрофия кишечных ворсинок (Marsh 3c – тотальное уплощение ворсинок), окраска толуидиновым синим. Целиакия – острый период заболевания, отек с отслойкой поверхностного эпителия (пациент Аминат К., 1 год 2 мес.)*



*Рис. 2. Субатрофия кишечных ворсинок (Marsh 3b – выраженное уплощение ворсинок), окраска толуидиновым синим. Целиакия – острый период заболевания, микрополипы (указаны стрелками)*



*Рис. 3. Marsh 3a – легкое уплощение ворсинок, 200–250 мкм (микроанатомия). Не целиакия*

модифицировал эту классификацию [7]. Поставить диагноз «целиакия», опираясь на эти морфологические критерии и классификацию по Marsh – Oberhuber, не составляет особого труда, однако, пересматривая гистологические препараты, где патоморфологами на основании классификации по Marsh уверенно поставлен диагноз «целиакия», мы отмечали значительное число ошибок, которые, как правило, ведут к гипердиагностике этого заболевания. В чем причина ошибок при использовании трех простых морфологических критериев и почему морфологическая диагностика целиакии продолжает зависеть от мастерства патолога? На чем основано утверждение P. Collin о том, что «если при диагностике целиакии патолог говорит вам, что гистология отрицательная, то я бы предпочел не верить патологу»?

Во-первых, классификация целиакии по Marsh основана не на количественной, а на качественной оценке структуры СОТК, которая субъективна по определению. Это обуславливает, прежде всего, появление ошибок при качественной оценке атрофических изменений в СОТК. Морфолог и врач могут воспринимать понятия «легкое уплощение ворсинок» или «атрофия ворсинок» по-своему, а слово «атрофия» при морфологическом исследовании СОТК может подтолкнуть врача к постановке диагноза «целиакия», в том числе и в тех случаях, когда ее нет. Во-вторых, выделив всего 4 типа строения СОТК, M.N. Marsh не указал, где же проходит граница между понятиями «нормальная архитектура ворсинок» и «атрофия ворсинок», «нормальная глубина крипт» и «гипертрофия крипт». В этом случае необходимо проведение морфометрии, что затруднительно, так как подавляющее большинство гистологических препаратов должным образом не ориентированы. Это является гистологическим браком и третьей причиной возникновения ошибок при морфологической диагностике. В-четвертых, прове-

дение морфометрии не гарантирует отсутствие ошибок, в случае если измеренные морфологические показатели высоты ворсинок, глубины крипт, числа МЭЛ не соотнесены с нормой.

Еще одна причина появления морфологических ошибок связана с неверной интерпретацией классификации целиакии по Marsh. M.N. Marsh, рассматривая типы строения СОТК, только 3-й (деструктивный) тип относил к нелеченой целиакии. При этом тип 3c (тотальное уплощение ворсинок – плоская слизистая) соответствует высоте ворсинок 50–100 мкм (рис. 1), а тип 3b (выраженное уплощение ворсинок) – 100–200 мкм (рис. 2). Легкое уплощение ворсинок (200–250 мкм) при нелеченой целиакии встречается крайне редко (рис. 3). В классификации целиакии по Oberhuber 1-й и 2-й типы строения СОТК представлены как стадии целиакии. Формально это соответствует действительности, поскольку после появления в диете ребенка продуктов, содержащих глютен, происходит трансформация СОТК: уменьшается высота ворсинок, увеличивается глубина крипт, в составе эпителия растет число МЭЛ. Эти изменения в СОТК происходят очень быстро, и при развитии клинической картины заболевания в СОТК, как правило, уже сформирована полная атрофия или субатрофия ворсинок. Впервые полную атрофию ворсинок с высоким уровнем МЭЛ можно наблюдать у детей в возрасте 5–9 месяцев, то есть спустя 3–4 месяца после включения в диету глютена. Поэтому говорить о том, что 1-й или 2-й тип СОТК по Marsh являются 1-й и 2-й стадией целиакии, неправомерно, поскольку характерной для нелеченой целиакии атрофии ворсинок в этом случае не наблюдается. А если нет атрофии, то нет и нозологической формы – целиакии. Потенциальная целиакия может рассматриваться как гипотеза, которую необходимо доказывать в каждом конкретном случае, и ставить диагноз болезни, которая еще не наступила, в этом случае неверно.



Таким образом, при морфологической диагностике целиакии, во избежание ошибок, необходимо соблюдать три основных принципа [8, 9]:

- правильно ориентировать гистологические препараты;
- проводить морфометрию;
- сопоставлять полученные данные с нормой.

Для объективного выявления атрофии ворсинок рекомендовано просматривать биоптаты под стереомикроскопом [7], то есть проводить микроанатомическое исследование [10]. Нередко обнаружить полную атрофию ворсинок можно лишь при трехмерном микроанатомическом исследовании биоптата (рис. 4), тогда как при двухмерном гистологическом исследовании того же биоптата можно наблюдать наличие коротких ворсинок (рис. 5). Во избежание ошибок при использовании классификации целиакии по Marsh мы ввели в нее значения морфометрии, связав их с морфологическими показателями (табл. 1).

Атрофические изменения, которые мы наблюдаем у больных с нелеченой целиакией, характерны для этого заболевания, но не специфичны только для целиакии. Полную атрофию (50–75 мкм) или

субатрофию кишечных ворсинок (125–140 мкм) и гипертрофию крипт (250–350 мкм) мы находили у некоторых детей с врожденной патологией органов пищеварения в возрасте 2–48 дней, а также у детей более старшего возраста (3–5 месяцев), которые еще не получали с питанием глютена. Отличительной морфологической чертой атрофической энтеропатии у таких больных является очень низкое число МЭЛ – 1–10%. Считают, что атрофические изменения в СОТК, сходные с таковыми при целиакии, могут развиваться у больных аутоиммунной энтеропатией (рис. 6).

Восстановление нормальной структуры СОТК у большинства пациентов после исключения из диеты глютена может свидетельствовать о том, что атрофия ворсинок при целиакии не только отражает патологический характер поражения слизистой оболочки, но и является адаптационной перестройкой СОТК, которая направлена на ограничение всасывания токсических для организма пептидов глютена. Целиакия представляет собой крайний вариант такой адаптации, когда кишечный эпителий практически полностью уходит в закрытую от внешних воздействий криптальную

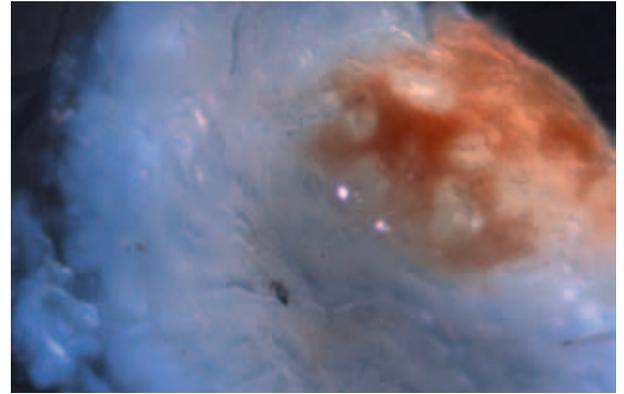


Рис. 4. Полная атрофия ворсинок – сглаженная ямочная поверхность СОТК (микроанатомия). Целиакия – острая стадия целиакии (пациент София Б., 2 года 5 мес.)

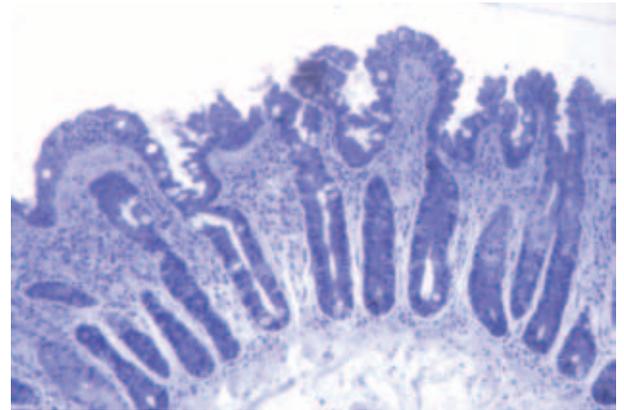


Рис. 5. Субатрофия ворсинок в гистологическом препарате (окраска толуидиновым синим). Целиакия – острая стадия заболевания (пациент София Б., 2 года 5 мес.)

Таблица 1. Модифицированная морфологическая классификация целиакии по Marsh с данными морфометрии\*

Тип	Гистоморфология		
	Архитектура ворсинок	Глубина крипт	Число межэпителиальных лимфоцитов
0 – преинfiltrативный	Норма	Норма	Норма
1 – инfiltrативный	Нормальная архитектура ворсинок (300–400 мкм)	Нормальная глубина крипт (150–200 мкм)	Увеличено (более 30%)
2 – гиперпластический	Нормальная архитектура ворсинок (300–400 мкм)	Гипертрофия крипт (более 200 мкм)	Увеличено (более 30%)
3 – деструктивный	Атрофия ворсинок (50–250 мкм)	Гипертрофия крипт (более 200 мкм)	Увеличено (более 30%)
3а	Легкое уплощение ворсинок (200–250 мкм)	Гипертрофия крипт (более 200 мкм)	Увеличено (более 30%)
3б	Выраженное уплощение ворсинок (100–200 мкм)	Гипертрофия крипт (более 200 мкм)	Увеличено (более 30%)
3с	Тотальное уплощение ворсинок – плоская слизистая (50–100 мкм)	Гипертрофия крипт (более 200 мкм)	Увеличено (более 30%)
4 – гипопластический	Атрофия (гипотрофия) ворсинок (100–300 мкм)	Нормальная глубина крипт (150–200 мкм)	Нормальное число (15–30%)

\* Собственные данные.



*Рис. 6. Полная атрофия и субатрофия ворсинок в одном гистологическом препарате (окраска толуидиновым синим). Аутоиммунная атрофическая энтеропатия (пациент Кирилл И., 3 года 7 мес.)*

зону СОТК. При этом площадь люминальной (ориентированной в просвет кишки) поверхности эпителия сокращается до минимума. Вследствие этого на значительно уменьшенной внешней поверхности эпителия существенно возрастает плотность иммунного контроля, что позволяет более эффективно связывать пищевые антигены и ограничивать их проникновение во внутреннюю среду. Однако в результате происходит снижение всасывания необходимых организму пищевых веществ. Вполне закономерно, что после исключения из диеты глиадына происходит восстановление нормальной архитектуры СОТК, что выражается в увеличении высоты ворсинок и уменьшении глубины крипт, при этом восстанавливается функция всасывания. Одновременно уменьшается плотность инфильтрации эпителия и собственной пластинки лимфоцитами и плазматическими клетками.

Восстановление нормальной структуры СОТК происходит у большинства, но не у всех больных целиакией. У части больных могут наблюдаться те или иные отклонения структуры СОТК от нормальной, у многих пациентов в СОТК сохраняются повышенное содержание лимфоцитов и плазматических клеток, что может быть связано с реакцией не только на глютен, но и на другие

пищевые антигены. Сохранение гипотрофии СОТК (толщина слизистой оболочки менее 500 мкм), небольшого увеличения глубины крипт (более 200 мкм) и повышенного числа МЭЛ (свыше 30%) у части больных целиакией в период клинической ремиссии может быть связано с нарушением строгой безглютеновой диеты. Для установления этого необходимо проведение серологических тестов, морфологического исследования СОТК с использованием морфометрии и тщательный контроль питания больного. Среди детей с целиакией в период клинической ремиссии строго соблюдают безглютеновую диету менее половины, к тому же в питании больных может присутствовать «скрытый» глютен.

Врачам, которые неоднократно сталкивались с целиакией, хорошо известно, что клиническая симптоматика целиакии варьирует в довольно широких пределах. В чем причина варибельности клинической картины у разных больных целиакией? При целиакии у детей важную роль играет количество глютена, которое получает ребенок, а также продолжительность употребления продуктов, содержащих глютен. При поздней диагностике целиакии эти факторы большого значения не имеют, за исключением тех случаев, когда ребенок сам отказывается употреблять хлеб и другие злаки или когда его питание по своему характеру является низкоглиадиновым. В настоящее время, в связи с осведомленностью многих родителей о целиакии и все более широким использованием в питании детей раннего возраста безглютеновых продуктов, при ранней диагностике целиакии крайне важной является точная оценка качества, количества и продолжительности поступления глютена. Во избежание случаев постановки диагноза «целиакия» детям раннего возраста, которые могли или не получать глютен, или получать его в количестве крайне малом, чтобы спровоцировать развитие атрофии ворсинок или выра-

женный иммунный ответ, важно учитывать следующий принцип диагностики целиакии: нет глютена – нет атрофической энтеропатии.

Основополагающим моментом варибельности клинических проявлений целиакии является протяженность участка тонкой кишки, который затронут атрофией. Двенадцатиперстная кишка (ДПК) и тощая кишка несут основную пищеварительную нагрузку, здесь практически полностью завершается переваривание и всасывание основной массы экзогенных пищевых субстратов. Поэтому атрофия именно этих отделов тонкой кишки при целиакии может приводить к существенному, хотя и не фатальному нарушению пищеварения и всасывания. В случае атрофии ворсинок начального отдела тонкой кишки повышенная пищеварительная нагрузка ложится на медиальный и дистальный отделы тонкой кишки, которые в меньшей степени подвергаются токсическому действию глютена и могут сохранять нормальную структуру ворсинок.

При «ступенчатой» биопсии участков тощей кишки и ДПК мы достаточно часто отмечаем уменьшение степени выраженности атрофии ворсинок в дистальном направлении, что может быть связано с проксимально-дистальным градиентом токсического действия глютена. И если в ДПК, как правило, имеется полная атрофия ворсинок, то в области связки Трейтца выявляется субатрофия. В ряде случаев при обследовании подвздошной кишки у больных целиакией в ней обнаруживаются нормальные ворсинки.

При морфологической диагностике целиакии важно, из какого участка тощей кишки и ДПК взят биоптат. Согласно рекомендации Л. Бине [4], биопсию следует брать из области перехода ДПК в тощую кишку (область связки Трейтца), где поражение слизистой оболочки выявляются как при умеренно выраженных, так и при выраженных вариантах атрофии ворсинок. В настоящее

время рекомендуется брать до 4 биопсийных образцов и только из ДПК, один забор должен осуществляться из луковицы ДПК. С нашей точки зрения, брать биопсию из луковицы ДПК категорически нельзя, так как в луковице атрофические изменения часто развиваются при гиперсекреции соляной кислоты в желудке. Оптимальным при диагностике целиакии является исследование СОТК из двух участков: ДПК в области фатерова соска и тощей кишки в области связки Трейтца. Степень выраженности синдрома мальабсорбции и увеличение клинической тяжести целиакии нарастают, если на фоне атрофии ворсинок возникают повреждения эпителиальных клеток или другие морфофункциональные изменения СОТК. В этом случае функция всасывания нарушается в еще большей степени, поскольку наряду с атрофией ворсинок может разрушаться поверхностный эпителий на всем протяжении тонкой кишки. У детей с целиакией может наблюдаться острая клиническая манифестация заболевания, например спровоцированная токсикоинфекцией или вирусным энтеритом. Это является дополнительным толчком, который выводит СОТК из состояния равновесия. Очевидно, что во многих случаях атрофия ворсинок, которая затрагивает только начальный отдел тонкой кишки, не влечет за собой заметного нарушения функции всасывания и не вызывает выраженных клинических проявлений целиакии. Именно у таких больных наблю-

дается скрытое или атипичное течение заболевания на фоне атрофии ворсинок в начальном отделе тонкой кишки. Если такие больные попадают в поле зрения гастроэнтеролога и у них берут биопсию из тонкой кишки, то неожиданно обнаруживается характерная для целиакии атрофическая энтеропатия.

В патогенезе целиакии участвуют и другие звенья системы пищеварения – желудок, поджелудочная железа, кишечные ферменты. У больных целиакией часто обнаруживают увеличение размеров поджелудочной железы или снижение активности кишечных ферментов, в первую очередь лактазы, что может приводить к лактазной недостаточности и непереносимости молока.

Необходимо ли при целиакии проводить морфологическое исследование слизистой оболочки желудка? По нашим данным, у половины детей с нелеченой целиакией имеется гипотрофия желез тела желудка, что вызывает снижение пищеварительной функции желудка, уменьшение расщепления желудком глютена и осложняет патогенез целиакии. У 80% детей с нелеченой целиакией мы отмечаем повышенную инфильтрацию собственной пластинки плазматическими клетками и увеличение числа МЭЛ, что может свидетельствовать о чувствительности слизистой оболочки желудка к действию глютена. Но более серьезные морфологические изменения можно наблюдать в слизистой оболочке тела желудка у больных целиакией в период

ремиссии: гипертрофию желез, что увеличивает риск развития эрозивно-язвенного поражения, или гиперплазию слизистого эпителия с появлением атипичных клеток, что является фактором риска развития онкологии [11]. Причем все эти изменения не определяются при эндоскопическом обследовании желудка.

Согласно утверждению R. Logan [12], «целиакия подобна айсбергу – существует гораздо больше недиагностированных случаев целиакии, чем диагностированных». Однако в настоящее время «айсберг Логана» перевернулся – все чаще наблюдается гипердиагностика целиакии, когда у больных, которым был поставлен диагноз «целиакия», в действительности не имеется этого заболевания. Мы проанализировали статистику морфологической диагностики целиакии, проведенной в НИИ питания РАМН за 7 лет (табл. 2).

Из общего количества детей, у которых имеются клинические признаки непереносимости белка злаковых, только у 20% обнаружили целиакию, у 8% диагноз «целиакия» из-за поздней морфологической диагностики не мог быть достоверно подтвержден. Однако у большего числа детей (72%) он был снят, несмотря на то что многие из них уже начали получать безглютеновую диету. У большинства этих детей при проведении серологического теста на целиакию, как правило, были повышены титры антиглиадиновых антител (АГА) класса IgG. Таким образом, на одного больно-

Таблица 2. Статистика морфологической диагностики целиакии, проведенной в НИИ питания РАМН в 2000–2006 гг.

Результаты морфологической диагностики целиакии	Количество детей, участвовавших в обследовании	
	абс.	%
Общее число случаев морфологической диагностики целиакии	215	100
Клинический диагноз «целиакия» подтвержден	43	20
Ошибочно поставленный диагноз «целиакия» снят	154	72
Диагноз «целиакия» не может быть подтвержден – морфологическая диагностика проведена с опозданием	18	8



Таблица 3. Частота выявления повышенных титров антител к глиадину при дифференциальной диагностике целиакии\*

Варианты иммунного ответа на глютен	Количество пациентов, %
Пищевая аллергия	6,2
Пищевая гиперчувствительность	65,2
Отсутствие реакции на пищу	34,2

\* По данным исследований, проводимых в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН (Москва) и Измайловской детской городской больнице (Москва).

го целиакией приходится в 4 раза больше детей, у которых имеются похожие клинические симптомы целиакии, а у многих и повышенные титры антител к глиадину. Согласно статистике, связанной с пересмотром результатов морфологической диагностики целиакии, подтвержденных при морфологическом исследовании биоптатов, число диагностических ошибок достигало 67%, что объясняет ошеломляющие цифры «эпидемиологии целиакии».

Существует еще два механизма чувствительности к глютену, обусловленных пищевой аллергией и пищевой непереносимостью. В последнее время клинические реакции на глютен, связанные с гиперчувствительностью к глютену (gluten sensitivity – GS), все больше привлекают внимание врачей. Анализ статистики серологической диагностики у детей с подозрением на целиакию показал, что почти у 2/3 из них были обнаружены высокие титры антител к белкам пшеницы и другим пищевым белкам; у 65% – повышенные титры антител класса IgG и IgG4 к белку пшеницы; у 6,2% – повышенные титры общего IgE (у половины детей находили специфические IgE-антитела к белкам пшеницы) (табл. 3).

Непереносимость глютена у детей и взрослых пациентов не следует сводить только к целиакии. Гораздо большее значение имеет непереносимость белка злаков, связанная с гиперчувствительностью к глютену (GS). По нашим оценкам, общее количество таких больных может превышать число больных целиакией в несколько

раз. Для диагностики целиакии достаточно, как правило, провести качественное гистологическое исследование СОТК с выявлением характерных для этого заболевания признаков атрофической энтеропатии.

В случае если у больного с клиническими признаками гиперчувствительности к глютену получены отрицательные результаты морфологического исследования СОТК, необходимо проведение серологической диагностики с определением, в первую очередь, АГА. Исключение АГА из стандартов диагностики целиакии является ошибкой. Более того, при диагностике целиакии с целью выявления сопутствующей или независимой от целиакии пищевой аллергии или пищевой гиперчувствительности к глютену необходимо определять комплекс антител к белкам злаков: IgG-АГА, специфические IgE- и IgG4-антитела к белкам пшеницы, ржи, ячменя и овса, а также антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе (IgG-тТГ). В случае клинических проявлений реакции на другие пищевые белки следует определять общий IgE, а также специфические IgE- и IgG-антитела к наиболее значимым пищевым антигенам, последовательно расширяя список антител к новым пищевым антигенам по мере необходимости. Ключевое значение для оценки клинической значимости реакций на пищу имеет не столько титр IgE- и IgG-антител к тем или иным пищевым белкам, сколько выраженность клинических проявлений (кожных, кишечных или респираторных) чувствительности к этим пищевым антигенам.

### Индивидуальная диета

Все больные с диагностированной непереносимостью глютена нуждаются в строгой безглютеновой диете: больные целиакией – в пожизненной, у больных с пищевой аллергией или с гиперчувствительностью к глютену длительность безглютеновой диеты может быть ограничена. Однако назначение больным целиаки-

ей только безглютеновой диеты не решает проблемы адекватности питания и в большом количестве случаев не приводит к устойчивой клинической ремиссии, создавая видимость «рефрактерной» целиакии. Это обусловлено тем, что помимо глютена больные могут реагировать, например, на белки риса, гречи, коровьего молока и др. Еще более сложная ситуация возникает при назначении безглютеновой диеты больным с пищевой аллергией или гиперчувствительностью к глютену, у которых имеется поливалентная пищевая аллергия. Поэтому безглютеновая диета для больных с целиакией, пищевой аллергией или гиперчувствительностью к глютену является необходимым, но недостаточным условием адекватного питания.

У большинства больных с непереносимостью глютена разного генеза можно наблюдать непереносимость и других белков пищи, что связано с выработкой специфических IgE- и/или IgG-антител. По нашим данным, среди нелеченых больных целиакией высокие титры IgG-антител к глютену имели почти 100% больных, к белкам коровьего молока – 64,5%, к овальбумину – 16,7%, к рису – 81%, высокие титры антител к белкам сои, гречи, кукурузы, картофеля и других культур выявляли у 4–25% детей. У детей с аллергической энтеропатией высокие титры IgG-антител к глютену и белкам коровьего молока находили в 37% случаев, к овальбумину – в 48%, к рису – в 40,7% [13]. Поэтому всем этим больным требуются не только безглютеновые продукты, но и безлактозные, не содержащие молока, свободные от белка куриного яйца, сои и ряда других продуктов, содержащих пищевые аллергены.

Для питания детей раннего возраста многие производители детского питания предлагают широкий выбор продуктов, не содержащих глютена и имеющих соответствующую маркировку. Ассортимент безглютеновых продуктов, предлагаемых рос-



сийскими и зарубежными производителями для детей старшего возраста и взрослых, недостаточен. В этой связи заслуживает внимания появление на российском рынке безглютеновых продуктов известного французского производителя – концерна Lactalis. Особенность линейки безглютеновых продуктов этой компании, выпускаемой под маркой Valpiform, заключается в том, что наряду с глютеном из

них удалены и другие пищевые аллергены: белки коровьего молока, сои, орехов и ряд других, на которые часто возникает аллергическая реакция, а также лактоза, непереносимость которой часто встречается при целиакии и пищевой аллергии. Эти пищевые белки наряду с глютеном также могут представлять опасность для больных целиакией и с гиперчувствительностью к глютену. Дифференцированный подход

к питанию, который возможен благодаря продукции компании Lactalis, позволяет формировать индивидуальную диету, более всего соответствующую потребности каждого конкретного больного. Врачи и больные должны точно знать не только перечень, но и количество потенциально опасных пищевых антигенов и других пищевых ингредиентов, которые входят в состав каждого лечебного продукта. ☉

## Литература

1. Tribole E., Kupper C., Pietzak M. Celiac sprue // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 6. P. 446–448.
2. Лусс Л.В., Репина Т.Ю. Длительность сохранения симптомов непереносимости пищевых продуктов у больных с пищевой аллергией по результатам длительного наблюдения // Российский аллергологический журнал. 2004. № 2. С. 20–26.
3. Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M. et al. Celiac disease in general population: should we treat asymptomatic cases? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997. Vol. 24. № 5. P. S10–S12.
4. Бине Л. Антиглиадиновые антитела и целиакия // Клинический вестник. 1996. № 3. С. 48–50.
5. Nistico L., Fagnani C., Coto I. et al. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins // Gut. 2006. Vol. 55. № 6. P. 803–808.
6. Marsh M.N. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”) // Gastroenterology. 1992. Vol. 102. № 1. P. 330–354.
7. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. Vol. 11. № 10. P. 1185–1194.
8. Лысков Ю.А. Морфометрические критерии целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 1. С. 100–101.
9. Диагностика и лечение целиакии у детей. Методические рекомендации № 40. Департамент здравоохранения г. Москвы, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, педиатрический факультет. М., 2012. 31 с.
10. Лысков Ю.А. Возможности микроанатомического исследования биоптатов в гастроэнтерологической диагностике. 10-й Российско-японский симпозиум по эндоскопии // Клиническая эндоскопия. 2005. № 1. С. 34.
11. Лысков Ю.А., Рославцева Е.А., Калинцева В.А. и др. Состояние слизистой оболочки желудка у детей с целиакией. Материалы 13-го Конгресса детских гастроэнтерологов России // Вопросы детской диетологии. 2006. Т. 4. № 1. С. 288–289.
12. Logan R.F., Auricchio S., Visakorpi J.K. Problems and pitfalls in epidemiological studies of celiac disease // Common food intolerances: epidemiology of celiac disease. Basel: Karger, 1992. P. 14–24.
13. Рославцева Е.А., Лысков Ю.А., Боровик Т.Э. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3. № 5. С. 24–29.

## Gluten intolerance from the position of physiology of digestive system

Yu.A. Lysikov

Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Yury Alexandrovich Lysikov, yl20@mail.ru

*The article addresses etiology, pathogenesis and diagnosis of the gluten intolerance disorders frequently associated with coeliac disease, or gluten-sensitive enteropathy. The mechanisms of gluten intolerance include atopic alimentary wheat allergy and food hyper-sensitivity. For patients with celiac disease and gluten hypersensitivity differentiated nutrition is recommended assuming composition of individualized gluten-free diet lacking some other alimentary proteins which may be allergenic for patients with coeliac disease, or gluten hypersensitivity.*

**Key words:** small intestinal mucosa, intraepithelial lymphocytes, morphologic diagnosis of celiac disease, antigliadin antibody titers, gluten hypersensitivity

гастроэнтерология



<sup>1</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

<sup>2</sup> Вычислительный центр им. А.А. Дородницына Российской академии наук, Москва

# Механизмы молекулярного воздействия метаболитического пребиотика Хилак форте на кишечную флору и обмен ВИТАМИНОВ

О.А. Громова<sup>1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>2</sup>, Т.Р. Гришина<sup>1</sup>, И.С. Рейер<sup>2</sup>, Е.В. Гарасько<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

*В статье проведен сравнительный метаболомный анализ продуктов обмена позитивной микрофлоры и ряда патогенных микроорганизмов. Установлено, что позитивная флора производит метаболиты, связанные с деградацией желчных кислот, биосинтезом и биотрансформацией витаминов, селена, пребиотических сахаров, короткоцепочечных жирных кислот. Препарат Хилак форте представляет собой стерильный концентрат продуктов обмена. Метаболиты в составе препарата способствуют нормализации микрофлоры и синтезу пиридоксальфосфата (витамин В<sub>6</sub>), флавинадениндинуклеотида (ФАД, производное витамина В<sub>2</sub>) и никотинамиддинуклеотида (НАД, производное витамина В<sub>3</sub>). Эти витамины являются кофакторами ферментов и всасываются из кишечника. Предлагаемые молекулярные механизмы также указывают на возможный синергизм действия витаминов, микроэлементов и молекулярных компонентов препарата Хилак форте.*

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, дисбактериоз, метаболитические пребиотики, метаболомный анализ, витамины

## Введение

Дисбактериоз кишечника характеризуется изменением качественного и/или количественного состава бактериальной флоры. В терапии дисбактериоза используются, как правило, пробиотики (препараты активной микрофлоры – молочнокислые бактерии и бифидобактерии) и пребиотики (олигосахариды, способствующие нормализации состава микрофлоры кишечника).

При лечении дисбактериоза пробиотиками непосредственно вводят пациенту живые, активные штаммы микроорганизмов, оказывающих положительное влияние на рост и развитие микрофлоры кишечника. Однако эти штаммы бифидо- и лактобактерий, как правило, не соответствуют уникальному микробному профилю пациента. Для проведения успешной терапии необходимо, чтобы введенные бактерии прижились в кишечнике, так как очень часто возникает антагонизм между



микрофлорой и «подселенными» бактериями. В этом случае лучше всего проводить персональную терапию с помощью приема препаратов из конкретных штаммов собственной микрофлоры пациента, что сложно осуществить на практике. Вследствие того что симбиотические отношения между вводимыми штаммами и микробиотой кишечника отсутствуют, у пациента возникают побочные эффекты (например, у детей может развиваться сепсис). Эффективность терапии пробиотиками значительно снижается, и долговременные эффекты не отмечаются.

Другим направлением терапии дисбактериоза кишечника является использование пребиотиков, веществ натурального или синтетического происхождения, селективно стимулирующих рост и/или ферментативную активность одного или нескольких видов нормофлоры. Перспективным направлением терапии дисбактериоза является использование нового класса пребиотиков, так называемых метаболитических пребиотиков, представляющих собой продукты обмена веществ некоторых бактерий, например, экстракт продуктов обмена веществ *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* (штаммы DSM), оказывающий позитивный эффект. Из этих компонентов и состоит препарат Хилак форте. Данные экстракты отличаются сложным составом и содержат сотни молекул-метаболитов, производимых и потребляемых бактериями в кишечнике.

### Использование пребиотиков в терапии кишечных заболеваний

Метаболитические пребиотики еще рано выделять в отдельный класс препаратов, так как в настоящее время существует единственный метаболитический пребиотик – Хилак форте. Препарат Хилак форте используется в профилактике дисбактериоза после антибиотикотерапии [1], является эффек-

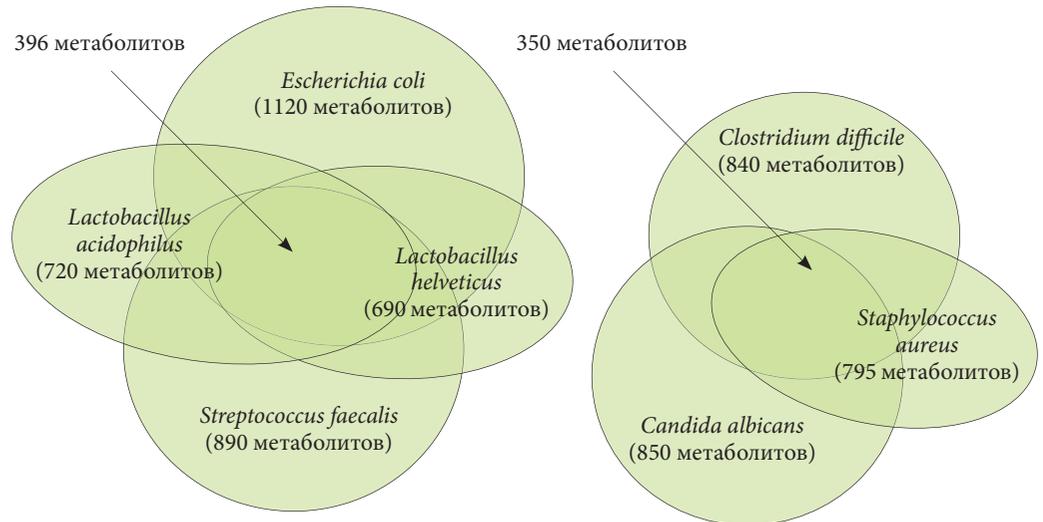


Рис. 1. Относительные размеры метаболомов (всех метаболитов клетки) исследованных представителей кишечной микробиоты\*

\* Исследовано 4 типичных представителя позитивной флоры (*Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*) и 3 представителя условно-патогенной флоры (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*).

тивным средством для поддержания микробиоценоза [2], успешно используется у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [3–5], способствует выздоровлению при острой кишечной инфекции [6] и функциональных запорах [7].

Несмотря на то что клинические исследования показали способность препарата Хилак форте оказывать положительное воздействие на рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника, механизм действия еще недостаточно изучен. Хилак форте включает экстракты метаболитических продуктов четырех представителей бактериальной нормофлоры, а метаболом (совокупность всех метаболитов) каждой бактерии состоит из нескольких тысяч различных молекул. С целью установления молекулярных механизмов действия препарата нами было проведено метаболомное моделирование представителей нормофлоры, из водного экстракта продуктов жизнедеятельности которых производится исследуемый препарат [8].

Эффективный и безопасный пребиотический препарат должен поддерживать выживание

позитивной кишечной флоры и проявлять антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Поскольку Хилак форте содержит часть метаболома бактерий, соответствующих позитивной микрофлоре, сравнение метаболомов этих микроорганизмов с метаболомами бактерий условно-патогенной флоры указывает на наиболее вероятные молекулярные пути, посредством которых осуществляется терапевтическое воздействие препарата. Суммарная информация по метаболомам исследованных микроорганизмов представлена на рис. 1.

Сравнительный анализ метаболомов этих микроорганизмов показал, что у данных представителей нормофлоры имеются определенные метаболитические пути, которых нет ни у одного из исследованных представителей условно-патогенной флоры. В частности, были установлены метаболиты, связанные с биосинтезом ряда витаминов (табл. 1), и содержание этих молекул в экстрактах продуктов жизнедеятельности будет благоприятствовать нормализации микробиоценоза.



**Таблица 1. Результаты сравнительного метаболомного анализа исследованных микроорганизмов микрофлоры кишечника**

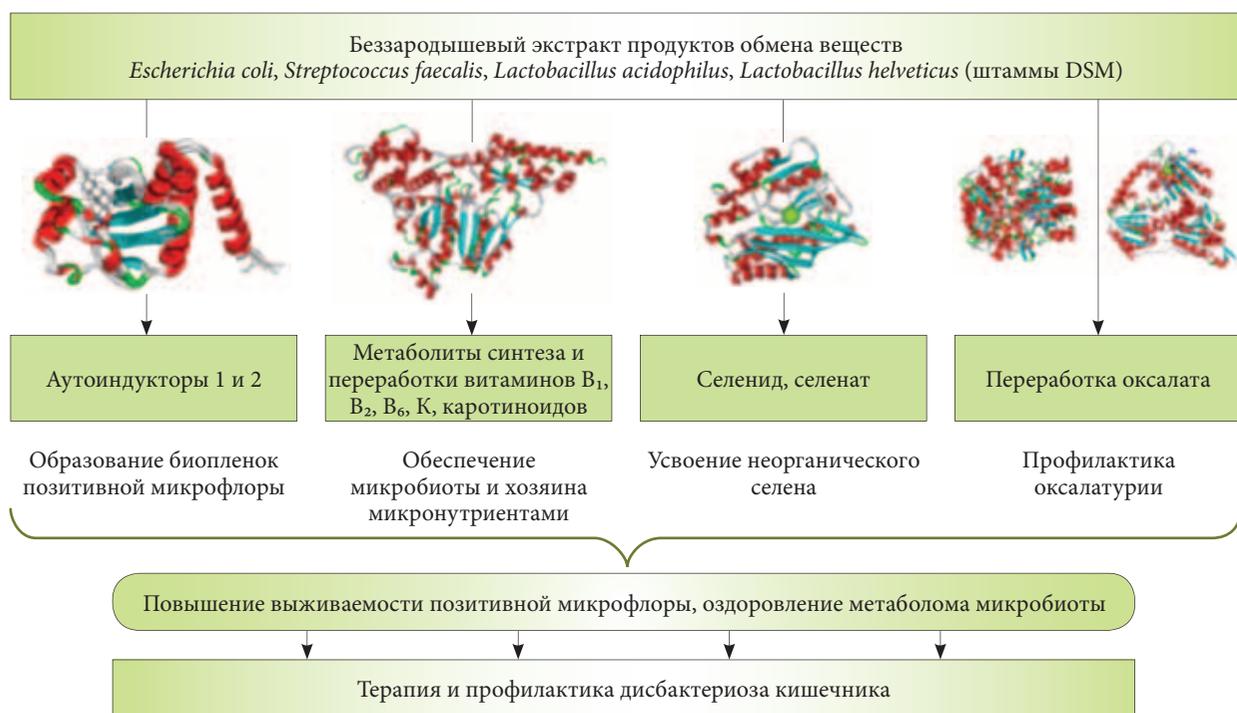
Метаболиты*	Функция
Фосфоноксидобутираты, пиридоксаль, пиридоксилактон	Биосинтез витамина В <sub>6</sub>
2,5-диамино-6-(5-фосфо-D-рибозиламино) пиридин-4, 6,7-диметил-8-(1-D-рибитил) лумазин, рибофлавин	Биосинтез рибофлавина (витамин В <sub>2</sub> )
Мелибиоза, N-ацетил-b-D-глюкозамин, холановая кислота, галактонат, галактозилонитол, маннитол, рибулоза, рамнофураноза, рамнулоза, фукулоза, мальтогептаоза	Сахара, пребиотики
Холевая кислота, 12-эпихолат, 3-дегидрохолат, 7-оксо-5-холанат, 7-эпихолат, гликохолат, изохолат	Метаболизм желчных кислот
Менадиол, менадион	Биосинтез витамина К
Оксалат, оксамат	Переработка оксалатов
Аллантоин, аллантаат	Преобразование аминов в мочевины
Селенит, селенат	Синтез глутатиона
Таурин	Синтез янтарной кислоты
N-ацетил-диаминобутират, n-бутират, этилсукцимид, изопропиламелид, 2-амино-3-оксо-4-фосфоноксидобутират, аминобутаральдегид	Биосинтез короткоцепочечных жирных кислот

\* Данные метаболиты входят в состав метаболома позитивной флоры и отсутствуют в метаболомах *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

Полученные нами данные наглядно иллюстрируют правильность рассмотрения микробиоты как специфического «микробного органа», участвующего в регуляции обмена витамина А (каротиноиды), витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, К в организме хозяина. Кроме того, встречающиеся в литературе сравнения «микробного органа» с печенью также вполне оправданы, например, позитивная микрофлора

в значительной степени способствует деградации желчных кислот (холевая кислота, 12-эпихолат, 3-дегидрохолат, 7-оксо-5-холанат, 7-эпихолат, гликохолат, изохолат), дополняя тем самым одну из важнейших функций печени [5]. По результатам настоящего исследования установлена взаимосвязь метаболома важнейших представителей микробиоты и метаболизма оксалатов, причем данный процесс зависит, по меньшей мере, от трех микронутриентов: пантотеновой кислоты (витамин В<sub>5</sub>, необходим для синтеза коэнзима А), тиамин-дифосфата (витамин В<sub>1</sub>) и магния. В случае если здоровый человек получит с пищей много оксалатов (например, содержащихся в щавеле), за счет хорошей микробиоты он быстро обезвредит этот избыток. Пациент с дисбактериозом при таких погрешностях в диете имеет повышенный риск развития мочекаменной болезни и формирования оксалатных камней в почках, а в суставах – оксалатного артроза. При долговременной поддержке микробиоты кишечника препаратом Хилак форте терапия

Пациент с дисбактериозом при таких погрешностях в диете имеет повышенный риск развития мочекаменной болезни и формирования оксалатных камней в почках, а в суставах – оксалатного артроза. При долговременной поддержке микробиоты кишечника препаратом Хилак форте терапия



**Рис. 2. Молекулярные механизмы воздействия компонентов безародышевых экстрактов микробиоты**

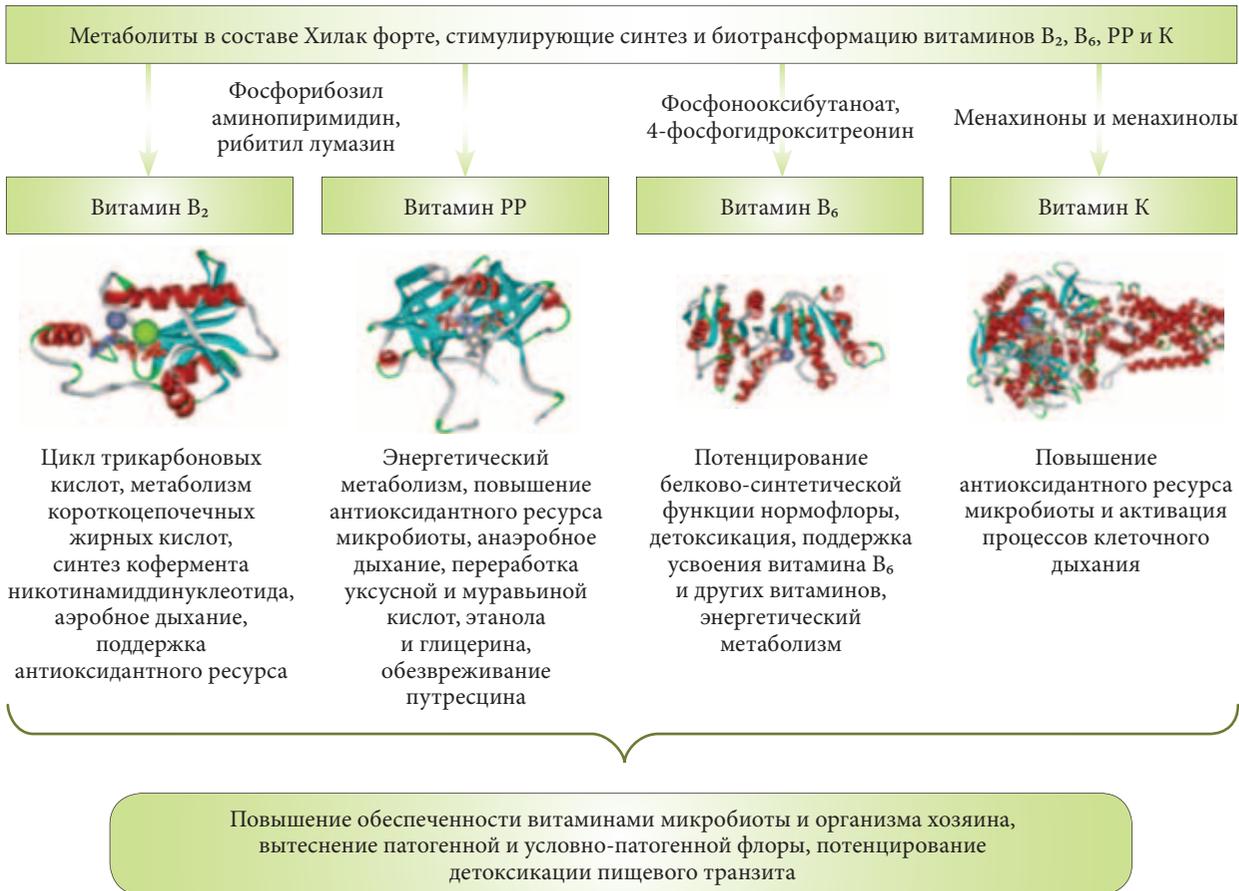


Рис. 3. Молекулярные механизмы действия метаболитов в составе Хилак форте на метаболизм витаминов, детоксикацию пищевого транзита и выживание микробиоты

мочекаменной болезни и артроза более успешна, так как она дополнена метаболическим компонентом. По данным настоящего анализа, важным отличием метаболомов микробиоты от метаболомов патогенной микрофлоры является наличие метаболитов, связанных с биотрансформацией неорганического селена. Результаты метаболомного анализа показали, что в экстрактах могут присутствовать такие важнейшие сигнальные молекулы, как аутоиндукторы 1-го и 2-го типов, которые контролируют образование бактериальных пленок позитивной микрофлоры. Эти молекулы и метаболиты, необходимые для синтеза и переработки витаминов, пребиотические сахара и короткоцепочечные жирные кислоты могут являться действующим агентом препарата с пребиотической активностью Хилак

форте (рис. 2). Эти метаболиты будут способствовать образованию нормального микробиоценоза, препятствующего активации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, стимулировать усвоение эссенциальных микронутриентов из пищи (каротиноидов, селена и др.), обезвреживание желчных кислот и оксалатов.

Трудно переоценить роль участия компонентов метаболома нормобиоты в составе Хилак форте в метаболизме витаминов. Сравнительный метаболомный анализ показал, что метаболиты в составе Хилак форте могут способствовать нормализации метаболизма таких важных для выживания клеток микробиоты кофакторов, как пиридоксальфосфат (витамин В<sub>6</sub>), флавинадениндинуклеотид (ФАД) и никотинамиддинуклеотид (НАД), оказывающих

существенное воздействие на энергетический и антиоксидантный ресурсы микробиоты (рис. 3). Результаты данного анализа позволяют предположить синергизм между витаминами группы В (прежде всего, витаминами В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>) и микроэлементами (цинк, марганец, магний), с одной стороны, и с молекулярными компонентами препарата Хилак форте – с другой.

### Заключение

Дисбактериоз кишечника является нарушением равновесия между позитивной и патогенной флорой и активацией патогенной, и причины его возникновения в современных условиях самые разнообразные. В числе наиболее распространенных можно выделить следующие факторы: прием антибиотиков, негативные факторы диеты (сульфаты,

гастроэнтерология



сульфиты, которые используются в качестве консервантов, диета с высоким содержанием белка, высокоуглеводная диета). При нарушенной микрофлоре значительно замедляется или блокируется усвоение из пищи жизненно важных микронутриентов (витаминов и микроэлементов), что существенно ухудшает состояние пациентов. Именно поэтому эффективные и безопасные фармакологические средства для терапии дисбиоза приобретают большое значение.

В терапии дисбактериоза используются, как правило, пробиотики (препараты активной позитивной микрофлоры) и пребиотики (олигосахариды, способствующие

росту позитивной флоры). Лечение дисбактериоза может проводиться пробиотиками, то есть методом непосредственной «подсадки» пациенту живой, активной флоры. Однако штаммы бифидо- и лактофлоры препарата, как правило, не соответствуют уникальному профилю микробиоценоза пациента.

Результаты метаболомного анализа позволяют утверждать, что метаболиты в составе Хилак форте способствуют приживаемости позитивной флоры и могут тормозить рост патогенной микрофлоры кишечника. Проведенный нами систематический анализ метаболомов представителей позитивной микрофлоры

указал на то, что они участвуют в биосинтезе ряда витаминов. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа эффектов витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и К на выживание представителей позитивной микрофлоры на основе субстрата продуктов обмена позитивной флоры, из которых изготавливается препарат Хилак форте. Результаты данного анализа позволяют уточнить молекулярные механизмы терапевтического воздействия данного препарата, подтверждают имеющиеся клинические данные. Все вышеизложенное может служить обоснованием для проведения последующих микробиологических исследований препарата. ●

### Литература

1. Florkiewicz H., Szurska G. Role of the Hylak Forte preparation in the prevention of dysbacteriosis following intraoral antibiotic therapy // Pol. Tyg. Lek. 1963. Vol. 18. P. 1066–1068.
2. Копанев Ю.А. Применение Хилак форте для коррекции микробиологических нарушений и функциональных расстройств у детей и взрослых // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 10. С. 46–52.
3. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. Особенности терапии больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Фарматека. 2011. № 15. С. 50–55.
4. Бурков С.Г., Макух Е.А. Синдром раздраженного кишечника в поликлинической практике // Фарматека. 2009. № 8. С. 60–64.
5. Ардатская М.Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Фарматека. 2011. № 12. С. 62–68.
6. Rudkowski Z., Bromirska J. Reduction of the duration of Salmonella excretion in infants with Hylak forte // Pediatr. Pathol. 1991. Vol. 26. № 2. P. 111–114.
7. Чернущь Н.П. Особенности микробиоценоза толстой кишки у пациентов с функциональными запорами и его коррекция пробиотиком Хилак форте // Клиницист. 2006. № 3. С. 47–53.
8. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.В. и др. Избирательная модуляция роста позитивной флоры кишечника – новая концепция воздействия метаболитического пребиотика Хилак Форте // Фарматека. 2012. № 20. С. 53–58.

### Mechanisms of molecular effects of metabolic prebiotic Hylak forte on intestinal flora and vitamin metabolism

O.A. Gromova<sup>1</sup>, I.Yu. Torshin<sup>2</sup>, T.R. Grishina<sup>1</sup>, I.S. Reyer<sup>2</sup>, Ye.V. Garasko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia

<sup>2</sup> Institution of Russian Academy of Sciences, Dorodnicyn Computing Centre

Contact person: Olga Alexeyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Comparative metabolome analysis of metabolites of normal microflora and several pathogens show that normal flora produces metabolites associated with bile acids degradation, biosynthesis/biotransformation of vitamins, selenium, prebiotic sugars, short-chain fatty acids. Hylak forte is a sterile concentrate of metabolites which maintain normal microbial flora and stimulate synthesis of pyridoxal phosphate (vitamin B6), flavine adenine dinucleotide (FAD, vitamin B2 derivative) and nicotinamide dinucleotide (NAD, vitamin B3 derivative). These vitamins are absorbed in intestine and act as co-factors of different enzymes. The molecular mechanisms described may indicate possible synergistic effects of vitamins, microelements and molecular components of Hylak forte.*

**Key words:** *intestinal microbiota, dysbacteriosis, metabolic prebiotics, metabolome analysis, vitamins*

# Хилак форте

для нормализации  
микрофлоры кишечника



## Хилак форте

- Способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника
- Нормализует естественный синтез витаминов группы В и К
- Стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки
- Содержит короткоцепочечные летучие жирные кислоты

**С Хилаком форте  
кишечнику комфортно!**



**С первого дня  
приема антибиотиков**

**TEVA**

За дополнительной информацией обращаться:  
**Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**  
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |  
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm  
реклама



# ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва



## К Конгрессу выйдет в свет XIV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, срок регистрации которых истек.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

**По вопросам приобретения обращаться по адресу:**

**109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»**

**Тел./факс: +7(499) 267-50-04**

**E-mail: [stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru)**

**Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)**

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК

# КАЛЕНДАРЬ МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ НА 2013 ГОД

(10-е ИЗДАНИЕ), 3 КНИГИ



В справочнике представлена информация о медицинских мероприятиях России на 2013 г. с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов — книга 1-я (часть 1-я) — ХРОНОЛОГИЯ.

ТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО РАЗДЕЛАМ МЕДИЦИНЫ — книга 2-я (часть 2-я). МЕРОПРИЯТИЯ ДВУХ СТОЛИЦ — книга 3-я (часть 3-я).



**ПРИНИМАЮТСЯ ЗАЯВКИ  
НА ПРИОБРЕТЕНИЕ  
СПРАВОЧНИКА**

Учредитель и издатель:  
Информационное агентство  
«Медлайн-Медиа»  
Санкт-Петербург

194017, Санкт-Петербург  
пр. Мориса Тореза. д. 98, к. 1. офис 411  
т. (812) 947-25-56, т./ф.: (812) 702-47-72, 552-76-57  
e-mail: mmk@medline-m.spb.ru  
www.medline-media.spb.ru



# XV

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22-24 мая 2013  
Москва

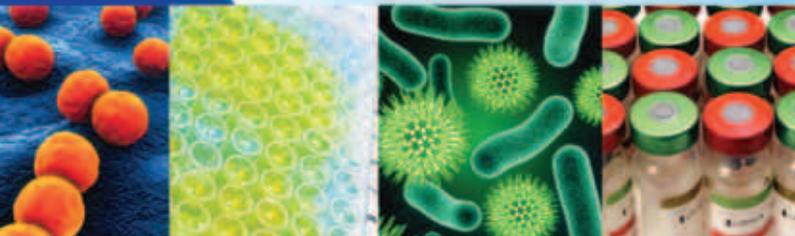
ГК «Космос», проспект Мира, 150



- Эпидемиология нозокомиальных и внебольничных инфекций в России
- Терапия инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
- Инфекционный контроль и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности
- Обзор современных международных и российских рекомендаций по лечению
- Перспективы антимикробной терапии и профилактики различных инфекций

Секретариат:

214019, Смоленск, а/я 60      Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)  
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03      Эл. почта: [conference@antibiotic.ru](mailto:conference@antibiotic.ru)



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)  
Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)  
Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)  
Международное общество по химиотерапии (ISC)  
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)  
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации