

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2011

гастроэнтерология

Актуальное интервью

О.Н. МИНУШКИН: «Заслуги российских ученых-физиологов переоценить невозможно»

Заболевания кишечника

Поддерживающая терапия ГЭРБ: спорные вопросы

Тактика ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки

Болезни печени

Применение пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии

Противовирусная терапия хронического гепатита С

Конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
Санкт-Петербург, Московский пр., 97а
ст. м. «Московские Ворота»

15–16 сентября 2011 года

ВРАЧ - ПРОВИЗОР - ПАЦИЕНТ

IV-й САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ФЕСТИВАЛЬ

В ПРОГРАММЕ ФЕСТИВАЛЯ:

Конференции, симпозиумы и школы для врачей,
провизоров и пациентов по наиболее актуальным
проблемам фармакотерапии и клинической
фармакологии важнейших заболеваний

www.medfest.ru

e-mail: info@medfest.ru medfest@yandex.ru

тел./факс: +7 (812) 499-44-40



**Генеральный директор
издательского дома «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

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

Научный редактор выпуска
О.Н. МИНУШКИН

Редакция журнала:
выпускающий редактор
Т. ЗОРНИНА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА

ответственный секретарь
И. РЕПИНА

корректор Е. САМОЙЛОВА

набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Е. ШАЛАШОВА

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ

подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

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

Гастроэнтерологическая патология и поражение других органов и систем	2
О.Н. МИНУШКИН: «Заслуги российских ученых-физиологов переоценить невозможно»	6

Заболевания кишечника

О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, М.Д. АРДАТСКАЯ, В.В. БАЛЫКИНА, О.Ф. ШАПОШНИКОВА, Н.В. РЯБИНИНА	
Тактика ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Роль Месакола в лечении	10
С.М. ЗАХАРЕНКО, Ю.А. ФОМИНЫХ, С.Н. МЕХТИЕВ	
Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром	14
О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, О.Ю. ТЕПЛУХИНА	
Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы	23
О.Н. МИНУШКИН, М.Д. АРДАТСКАЯ, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, В.В. БАЛЫКИНА, Л.В. БАРКАЛОВА, И.В. ВОСКОВОЙНИКОВА, Т.С. ШИНДИНА	
Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы	29

Желчнокаменная болезнь

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ	
Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения	36

Болезни печени

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА, Н.Г. САМСОНОВА, Т.В. НИЛОВА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА	
Целесообразность применения пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии	46
И.Г. БАКУЛИН, Ю.Г. САНДЛЕР	
Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему	53
Е.В. ГОЛОВАНОВА	
Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени	60

Клинические исследования

А.Н. КАЗЮЛИН, Л.З. ВЕЛЬШЕР, И.А. КОРОЛЕВА	
Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы	66

Медфорум

Результаты лечения ГЭРБ пантопразолом (Панум®)	73
Коррекция и профилактика дисбактериоза	77
Вопросы лечения заболевания кишечника	86
Актуальные проблемы инфекционной патологии	88

Страницы истории

Эффективное слабительное пурген	90
---------------------------------	----

Список литературы

92



Гастроэнтерологическая патология и поражение других органов и систем

1–2 марта 2011 года в здании Правительства Москвы состоялись XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии и XI съезд гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения», организаторами которых выступили Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Научное общество гастроэнтерологов России, ЦНИИ гастроэнтерологии.

В приветственном слове президент НОГР, директор ЦНИИ гастроэнтерологии, главный терапевт Департамента здравоохранения города Москвы, профессор Л.Б. ЛАЗЕБНИК отметил: «Этот съезд проходит в довольно сложное время – в период реорганизации здравоохранения. Но тем не менее качество лечения и диагностической помощи в Москве не снижается. Мы работаем в прежнем режиме, и пример тому – наш съезд». Научно-образовательную часть форума открыл доклад Л.Б. Лазебника «Атеросклероз: болезнь гепатоцита». Как известно, среди населения промышленно развитых стран в ряду причин смертности от неинфекционных болезней атеросклероз занимает первое место. «Серьезно занимаясь проблемой атеросклероза, мы постепенно убеждаем-

ся в том, что особых достижений в борьбе с этим заболеванием у кардиологов нет – распространенность его растет, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой», – подчеркнул докладчик. Опираясь на данные многочисленных исследований, проводимых сотрудниками ЦНИИ гастроэнтерологии, он убедительно доказал, что процесс поражения сосудов – конечная точка сложнейших метаболических изменений в организме. А начальная точка – сбои в функционировании гепатоцита, то есть именно холестероз желчного пузыря «является индикатором и предиктором начала атеросклеротического поражения сосудов». Доклад председателя пленарного заседания обозначил основное направление работы XXXVII сессии ЦНИИ гастроэнтерологии и XI съезда га-

строэнтерологов России – для диагностики и лечения многих хронических заболеваний нужен комплексный мультидисциплинарный подход, предусматривающий участие и тесное взаимодействие врачей многих специальностей.

Программа форума, включавшая пленарные заседания, научно-практические конференции, симпозиумы и круглые столы, содержала также доклады и лекции, посвященные проблемам сочетания гастроэнтерологической патологии с поражением других органов и систем. Клиницисты обсуждали вопросы патологии органов пищеварения как фактора риска развития хронических заболеваний иной локализации; диагностику и лечение болезней органов пищеварения при полиморбидности; системные проявления заболеваний органов пищеварения и печени; роль микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний органов пищеварения, печени и сердечно-сосудистой системы; особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных веществ при заболеваниях органов пищеварения и печени; критерии эффективности медикаментозной и биологической терапии при лечении заболеваний органов пищеварения; роль доказательной медицины и комплаентности лечения в оценке эффективности проводимого лечения.



«Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения»

У российско-американская школа по гастроэнтерологии

В первый день съезда в рамках форума работала V российско-американская школа по гастроэнтерологии. По словам организаторов, она функционирует уже 10 лет, и большую поддержку в этом научном и практическом сотрудничестве оказывает Американская гастроэнтерологическая ассоциация. «Прошлым летом мы провели выездную школу в Санкт-Петербурге, и я благодарен профессору Евгению Ивановичу Ткаченко, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, главному гастроэнтерологу Санкт-Петербурга, за ее хорошую организацию. Думаю, что мы будем тиражировать подобную практику. Мы планируем широко освещать проблемы, которыми занимается ЦНИИ гастроэнтерологии, и результаты нашей работы. Например, специалисты института добились серьезных достижений в области применения стромальных клеток при лечении воспалительных заболеваний кишечника», – отметил Л.Б. Лазебник.

Участников сессии и съезда приветствовал профессор Йельского университета Генри Биндер. В рамках работы школы он выступил с докладом «Патофизиология и лечение диареи у больных с воспалительными заболеваниями кишечника». Тема ВЗК нашла свое продолжение в видеодокладе «Основные аспекты проблемы ВЗК» доктора медицины Элен Шерл. После выступления американских коллег состоялся интерактивный круглый стол с молодыми учеными, которые показали хорошую профессиональную подготовку, обширный кругозор и знание работ ведущих зарубежных ученых.

С целью повышения доступности исследований для всех гастроэнтерологов два года назад НОГР и Американская гастроэнтерологи-

ческая ассоциация подписали договор о проекте, который организаторы форума представили на нынешнем мероприятии. Это совместный электронный журнал по воспалительным заболеваниям кишечника – New York – Moscow IBD Journal Club. В работе над ним приняли активное участие сотрудники Корнельского университета, Нью-Йорк-Пресвитерского Корнельского медицинского центра, Медицинского центра Колумбийского университета, Университета имени Рокфеллера (Нью-Йорк), ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва). Теперь, зайдя на сайт журнала, любой специалист из любой точки мира может принять участие в обсуждении сложных диагностических случаев, разнообразных научных гипотез и идей, выдвигаемых российскими и американскими гастроэнтерологами. Кроме американских коллег в работе гастроэнтерологического форума участвовали и гости из европейских стран – профессор Боян Тепеш (Словения), Ерген Польш (Германия), Фрис Конинг (Нидерланды) и др.

В программу съезда и сессии также вошли лекции ведущих российских и зарубежных специалистов по актуальным проблемам гастроэнтерологии – «Принципы формирования заболеваний человека в процессе перехода из биосферы в ноосферу» (Е.И. Ткаченко, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова); «Эозинофильный эзофагит: что изменилось за последние 15 лет» (И.В. Маев, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ, главный терапевт Росздравнадзора РФ); «Нарушения минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями ЖКТ» (Ю.В. Эмбутниекс, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва); «Проблемы здоровья и болезни с историко-философских



позиций» (А.И. Пальцев, Новосибирский ГМУ Минздравсоцразвития, М.И. Воевода, НИИ терапии СО РАМН); «Особенности анемии при заболеваниях органов пищеварения» (К.К. Носкова, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва).

*Л.Б. Лазебник
и Г. Биндер*

Гастроэнтерологические вопросы и пути их решения

Не остались без пристального внимания и сугубо гастроэнтерологические вопросы. Научная программа форума начиналась конференцией «На пике искусства гастроэнтеролога» (при содействии компании «КРКА ФАРМА»), которую открыл доклад профессора Бояна Тепеша (Словения). О новых международных рекомендациях лечения язвенной болезни участникам мероприятия рассказал профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН В.А. Исаков в докладе «Мировые тенденции – Маастрихт 4». Актуальная тема нашла свое продолжение и в докладе профессора П.Л. Щербакова (зам. директора ЦНИИ гастроэнтерологии) «Проведение эрадикационной терапии у больных с метронидазол-резистентными штаммами *H. pylori*».

Оправдали название конференции и не менее интересные и актуальные выступления профессора И.В. Маева (первый прорек-



XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии, XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России



Л.Б. Лазебник

тор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ, главный терапевт Росздравнадзора РФ, Москва) «Чем определяется эффективность ИПП при ГЭРБ?» и С.Г. Буркова (МЦ УДП РФ «Поликлиника № 1», Москва) «НПВП – избавиться от боли, а что взамен?».

Работа форума продолжалась в пяти конференц-залах здания Правительства Москвы. В первый день прошло 10 научно-практических конференций, 2 симпозиума и 5 лекций. Во второй день – 19 конференций, 2 симпозиума, заседания Панкреатического клуба (симпозиум «Хронический панкреатит. Мифы и реалии», круглый стол «Стандарты диагностики и лечения хронического панкреатита» и лекция профессора Хельмута Фриша, секретаря Европейского панкреатического клуба (Мюнхен) «Хирургическое лечение рака поджелудочной железы»), обуча-

ющий курс по технологии проведения эндоскопических исследований и вмешательств.

Темы научно-практических конференций и симпозиумов касались наиболее важных для здравоохранения проблем – лечения язвенной болезни и других кислотозависимых заболеваний, болезней печени и желчевыводящих путей, кишечника, сочетанной патологии органов пищеварения, метаболического синдрома и др.

Не обошли вниманием организаторы конференции и тему «Разнообразие проявлений алкогольной болезни». Сотрудники ЦНИИ гастроэнтерологии Т.Ф. Федотова, И.Е. Трубицына подготовили доклад об экспериментах по выявлению влияния слабоалкогольных напитков на сосуды. «Пивной алкоголизм: надуманная проблема или реальная угроза?» – тема выступления профессора А.И. Шатихина (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

Не остались в стороне и проблемы ЖКТ маленьких пациентов. В рамках форума прошла научно-практическая конференция «Детская гастроэнтерология – только ли для детей?».

Серьезное внимание организаторы этого научного мероприятия уделили методам диагностики и лечения, применяемым в гастроэнтерологии. Безусловно, важнейшее место среди них занимает фармакотерапия. О ее достоинствах и недостатках говорили многие докладчики, в том числе на конференции «Применение НПВП: польза и риск», симпозиумах «Роль эффективной терапии кислотозависимых заболеваний в профилактике онкологических заболеваний» и «Хронический гастрит: лечение банального заболевания как путь канцерпревенции».

Лечение физическими, природными факторами (физиотерапия) – адекватное, естественное и даже комфортное воздействие для организма, которое с незапамятных времен широко применяется как эффективное средство лечения и предупреждения болезней. В гастроэнтерологии эти методы давно занимают почетное место. И на нынешнем форуме им была посвящена научно-практическая конференция «Физиотерапия в гастроэнтерологии», в работе которой приняли активное участие сотрудники РНЦ восстановительной медицины и курортологии (Москва). О системном анализе механизмов лечебно-профилактического действия минеральных вод рассказал В.К. Фролков; о возможных отрицательных эффектах физиотерапии – Р.М. Филимонов и Т.Р. Филимонова, о физических факторах в восстановительном лечении больных с ГЭРБ – С.Н. Серебряков, О.М. Мусаева, Е.М. Стяжкина, З.В. Серебрякова.

Конференция «Хирургия» была посвящена хирургическим методам лечения эрозивно-язвенного поражения и рака желудка, повреждений пищевода, коррекции



«Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения»

функциональной несостоятельности привратника и др.

Современные высокотехнологичные методы обсуждались на конференциях «Биологическая терапия болезней органов пищеварения», «Влияние и профилактика оппортунистических инфекций у больных, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)», «Применение высокотехнологичных иммунологических исследований в гастроэнтерологии» и на круглом столе «Принципы организации эндоскопической службы».

Примечательно, что в работе этого форума принимали активнейшее участие не только специалисты из столичных центров (Москвы и Санкт-Петербурга), но и региональные коллеги. К примеру, научно-практическая конференция «Клинико-патогенетические варианты болезней эзофагогастроудоденальной зоны» была подготовлена в основном специалистами Тверской государственной медицинской академии. На ней с докладами выступили В.В. Чернин («Характер нарушений нервной регуляции и клиничко-патогенетические особенности язвенной болезни»), Г.С. Джулай, М.А. Львова («Клиничко-патогенетические особенности хронического гастрита при постхеликобактерном состоянии»), Д.А. Миллер, Т.М. Колесная («Клиничко-морфологические проявления эрозивно-язвенных поражений эзофагогастроудоденальной зоны у больных хроническим гепатитом и циррозом печени»), В.А. Осадчий («Нейроэндокринные сдвиги и клиничко-морфологические особенности эрозивно-язвенных поражений гастродудоденальной зоны при инфаркте миокарда»), С.Н. Базлов, В.М. Червинец («Характер дисбактериоза мукозной микрофлоры гастродудоденальной зоны и клиничко-патогенетические особенности рецидива язвенной болезни») и др.

Конференция «Предраковые заболевания желудка и кишечника» была подготовлена при активнейшем участии сотрудников НИИ терапии СО РАМН и Новосибирского ГМУ. С докладами выступили Г.И. Симонова, Т.Г. Опенко («Регистр рака желудка и колоректального рака. Есть ли повод для оптимизма?»); С.А. Курилович, О.В. Решетников («Предраковые состояния и изменения: насколько реален скрининг?»); М.Ф. Осипенко, М.И. Воевода («Скрининг колоректального рака: мировой опыт и наши возможности»); И.О. Светлова, Е.Ю. Валуишких («Воспалительные заболевания кишечника как предраковые состояния»).

В рамках отчета невозможно передать весь спектр проблем, затронутых в лекциях, докладах, выступлениях участников форума. К работе съезда и сессии была приурочена выставочная экспозиция, в которой участвовало более 40 фармацевтических компаний.

За вклад в развитие гастроэнтерологии

Важным моментом мероприятия было награждение российских гастроэнтерологов «За большой личный вклад в развитие гастроэнтерологии» В.В. Чернина, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии Тверской государственной медицинской академии, вице-президента НОГР; А.В. Калинина, профессора кафедры гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ; Я.М. Вахрушева, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ижевской государственной медицинской академии; «За внедрение новых медицинских технологий в медицинскую практику» В.Д. Пасечникова, профессора, заведующего кафедрой терапии Ставропольской государственной медицинской академии; В.А. Максимова,



профессора, главного терапевта и гастроэнтеролога Медицинской службы Научно-технического центра Межотраслевого научно-технического объединения «Гранит»; С.И. Рапопорта, профессора, заведующего лабораторией «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова; «За многолетнее добросовестное служение специальности» А.И. Парфенова, профессора, руководителя отдела патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии, вице-президента НОГР; Е.И. Ткаченко, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и проректора по лечебной работе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, главного гастроэнтеролога Санкт-Петербурга, вице-президента НОГР; Ю.В. Васильева, профессора, руководителя отдела заболеваний пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы ЦНИИ гастроэнтерологии; А.А. Ильченко, профессора, руководителя отдела патологии желчных путей ЦНИИ гастроэнтерологии. ☺

Участники съезда

Подготовила
Наталья Токарева



О.Н. МИНУШКИН: «Заслуги российских ученых- физиологов переоценить невозможно»

О развитии отечественной современной гастроэнтерологии, ее настоящем и будущем – в интервью с доктором медицинских наук, профессором, заслуженным врачом РФ, заместителем главного терапевта, главным гастроэнтерологом ГМУ Управления делами Президента Российской Федерации, заведующим кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного центра Управления делами Президента РФ Олегом Николаевичем МИНУШКИНЫМ.

– Олег Николаевич, многие наши читатели знают Вас прежде всего как ученого, чьи публикации регулярно появляются в ведущих медицинских отечественных и зарубежных изданиях. Расскажите, пожалуйста, в каком направлении движется наука гастроэнтерология и какое место в ней занимает Россия?

– Есть два направления науки: фундаментальное, на котором базируются клинические дисциплины, и клиническое, которое имеет прикладной характер и занимается изучением эффективности препаратов, разработкой способов лечения, оценкой диагностических методов и оборудования, определением их места в общей структуре диагностики и т.д. Но в основе клинических исследований всегда лежит фундаментальная наука.



Заслуги российских ученых-физиологов перед фундаментальной наукой переоценить невозможно. Все, что сегодня мир знает о физиологии пищеварения, базируется на фундаментальных исследованиях нашего соотечественника Ивана Петровича Павлова, получившего в 1904 г. Нобелевскую премию. Учение об иммунитете было создано другим великим россиянином – Ильей Ильичом Мечниковым. Более близка к нам исторически теория мембранного пищеварения. К ней самое непосредственное отношение имеет физиолог Александр Михайлович Уголев. Я сам учился у Владимира Харитоновича Василенко, которого искренне считаю гуру мировой гастроэнтерологии. Так что российским гастроэнтерологам есть чем гордиться. В фундаментальной науке мир дальше основополагающих исследований, проведенных нашими отечественными корифеями еще в прошлом веке, пока не пошел. Хотя, конечно же, сегодня ведутся многочисленные разработки, но все они связаны лишь с современным уровнем развития науки, техники и технологий.

Нынешний период в истории гастроэнтерологии – время клинических исследований. Мы «прикладываем» фундаментальные исследования в области физиологии, микробиологии, молекулярной биологии, биохимии, биофизики и т. д. к медицинскому делу. Возможно, российские специалисты оснащены хуже, не столь масштабно, как наши западные коллеги. Но в остальном мы почти не отстаем от мирового уровня.

– Олег Николаевич, много Ваших работ было посвящено изучению микробиоценоза кишечника и его роли в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта. Насколько сегодня актуальна эта проблема?

– На сегодняшний день у меня 600 работ, и они посвящены абсолютно всем вопросам гастроэнтерологии... Но вот проблемами микробиоценозов гастроэнтеро-

логи должны интересоваться всегда. Хотим мы того или нет, а в нас живут тысячи микроорганизмов, и наш организм должен находиться в равновесии с этой системой, любое ее нарушение приводит к патологии, более или менее серьезной.

У российских гастроэнтерологов действительно много работ, посвященных микрофлоре и микробиоценозам. Нами внедрен способ изучения их метаболизма и метаболитов толстокишечной микрофлоры. Это очень важно. Дело в том, что раньше получали анализ микрофлоры, которая находится в просвете кишечника. А живут-то бактерии вовсе не там, а в пристеночном склоне. Один анализ вообще малоинформативен, для создания общей картины нужно несколько исследований.

Изучая метаболизм толстокишечной микрофлоры, мы не только получаем представление о том, какова она, но и выясняем, какой именно пул и какие метаболиты дает. У каждого микробиоценоза они свои, свойственные только ему. И второе: в отличие от посевов, результаты которых получают через 8–10 дней, мы получаем данные исследования за часы. И это очень важно: быстро получив ответ, можно немедленно сориентироваться: есть нарушение или нет, с чем оно связано, определить взаимосвязи, то есть причинно-следственные отношения, и, конечно же, довольно быстро принять решение. Но самое главное – понять, наступит ли процесс саморегуляции, или врачу необходимо вмешаться в эту систему, чтобы помочь.

Флора сама по себе – функциональная система. А эта система всегда стремится к саморегулированию, и если мы пытаемся вмешиваться в эти процессы, нужно понимать, какие функции мы берем на себя. Это довольно опасное дело. Вмешательство может быть только временным. На определенном этапе необходимо дать организму возможность справиться самому. И поэтому мы не только изучаем метаболиты, но и внедри-

ли систему, основанную на фундаментальных исследованиях функциональных систем Петра Кузьмича Анохина.

– Олег Николаевич, Вы – практикующий врач. Скажите, пожалуйста, с какими медицинскими проблемами наиболее часто сталкиваетесь?

– Я хоть и практикующий врач, но, как заведующий кафедрой гастроэнтерологии, не могу себе позволить выбрать любимую дисциплину, какую-то одну область для специализации. Я должен знать все разделы гастроэнтерологии одинаково хорошо, ведь в мои обязанности входит совершенствование навыков других врачей.

Испытываем ли мы, практикующие гастроэнтерологи, значительные проблемы? Сегодня мы с вами общаемся на нашей базе – в городской больнице. Она не какая-то особенная, но оснащена достаточно хорошо, здесь очень неплохая эндоскопическая служба. Кстати, на одном этаже с кафедрой гастроэнтерологии находится и кафедра эндоскопии. Как и наши европейские или американские коллеги, мы активно изучаем *Helicobacter pylori*. У нас ведутся исследования моторики кишечной трубки (и верхних, и нижних отделов).

Мы изучаем болезни пищевода – проведено достаточно большое число научных исследований, внедрена уникальная методика исследования. Совсем недавно у нас защищена докторская диссертация, одна из шести, выполненных в России за последние 15 лет. Заболевания пищевода были посвящены 8 кандидатских диссертационных работ.

– А язвенная болезнь?

– Это традиционная на нашей кафедре тема. Только докторских диссертаций, посвященных различным аспектам язвенной болезни, защищено 8. А логическим завершением наших разработок становятся изданные книги, множество методических пособий.

Заболевания печени – еще одно направление нашей работы. Оцен-



ка степени тяжести болезни сегодня в значительной степени базируется на вирусологических исследованиях (выделено 8 гепатотропных вирусов). В Российской Федерации, по крайней мере в Москве и в городах, где представлены медицинские школы в университетах, институтах, на кафедрах, все эти вирусы определяются. Наше положение, касающееся противовирусного лечения, соответствует и европейским, и международным рекомендациям. Другую большую группу заболеваний печени составляют метаболические формы поражения – жировая дистрофия печени (алкогольная, неалкогольная). Диагностика их базируется на общих принципах европейской школы. Мы занимаемся также болезнями желчного пузыря. В зависимости от того, насколько активно представлено воспаление, эта патология может быть или терапевтической, или хирургической. Достаточно часто нынешние врачи имеют дело с метаболическими поражениями желчного пузыря, в частности с холестерином – отложениями холестерина в стенке желчного пузыря. Эта широко распространенная патология осложнена тем, что отложения холестерина на стенках желчного пузыря ведут к снижению его сократительной способности и к формированию камней. Если говорить о поджелудочной железе, то надо отметить: сегодня всему миру грозит настоящая «эпидемия» ее патологий. Не исключаю, что столь значительное распространение может быть объяснено тем, что мы научились их лучше диагностировать – появилось ультразвуковое исследование, ставшее базовым. Международное сообщество активно заговорило о необходимости создания специализированных панкреатологических отделений – слишком часто патологии приобретают довольно тяжелый характер, требующий хирургического вмешательства. В России таких отделений пока нет, впрочем, и в Европе их можно по пальцам пересчитать.

В области диагностики, лечения и исследования заболеваний кишечника российские гастроэнтерологи также не отстают от своих зарубежных коллег. Еще совсем недавно мы знали всего два воспалительных заболевания кишечника. Сейчас их число увеличилось в 3 раза. Это микроскопические колиты: лимфоцитарный и коллагеновый. Здесь пока не обнаружено какого-либо возбудителя, но не исключено, что и он будет найден. Говоря о положении российской гастроэнтерологии, надо отметить, что хотелось бы иметь больше отечественных препаратов, и лучшего качества. Обеспечение собственными препаратами – это обеспечение собственной безопасности. Впрочем, в последнее время начала просматриваться тенденция развития отечественной фармацевтической промышленности. Будем надеяться на лучшее.

– Какова эпидемиология гастроэнтерологических заболеваний в современной России?

– На сегодняшний день в РФ язвенная болезнь встречается чаще по сравнению с европейскими странами. Я не очень хорошо понимаю, почему так. Возможно, общее количество больных, страдающих язвенной болезнью, одинаково, только в Европе на первое место сегодня выходят болезни пищевода, и в частности гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Правда, последние статистические данные показывают, что и у нас наметился ее рост, по крайней мере в крупных городах. В общей структуре заболеваемости печени можно отметить распространенность вирусных патологий, хотя, по официальным данным, в России она ниже, чем в европейских странах. Возможно, здесь есть просчеты диагностики – вирусологические исследования достаточно дороги, и далеко не все наши больные могут себе их позволить. Видимо, наше государство должно более активно участвовать в проведении подобных исследований.

– Несколько лет назад поднимался вопрос о создании Федеральной целевой комплексной программы по вирусным гепатитам (по аналогии с программой по предупреждению распространения ВИЧ/СПИДа)...

– Вопрос этот очень непростой. Из европейских стран, пожалуй, только Италия долго обеспечивала бесплатное лечение вирусных гепатитов, в частности гепатита В. Но в последние три года и они отказались – слишком дорогая программа. У нас бесплатное лечение этой категории больных не осуществляется. К счастью, в нашей стране есть свой противовирусный препарат Виферон, созданный сначала для детей, а теперь выпускающийся и во «взрослой» дозировке. Я думаю, что он будет шире внедряться, тем более что препарат качественный. Но в целом стоимость интерферонов пока очень высока. Поэтому, если говорить о том, много ли больных у нас проходят лечение, думаю, что немного. Остается только надеяться, что, разбогатев, страна начнет и медицину лучше финансировать.

– Вы главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ. Поэтому трудно обойти вниманием и еще один аспект вашей деятельности – организацию здравоохранения. Расскажите, какие проблемы решаются в этой области?

– Надо сказать, что, когда профессор Е.И. Чазов возглавил 4-е Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР, называвшееся в народе Кремлевской больницей, он создавал прерогативную медицину, которую можно было бы реплицировать, воспроизводить. Сложный путь развития этой отрасли тесно связан с историей становления и государственности, и медицины. Пройдя путь от Лечсанупра Кремля до Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации, она претерпела



значительные качественные изменения. Теперь это – целостная система, крупнейший лечебный комплекс, где успешно сочетается практика с научными исследованиями. На сегодняшний день основательно проработаны вопросы диагностики, лечения, преемственности. Более того, создающиеся частные медицинские центры организационно воспроизводят «кремлевскую» медицину.

Отмечу еще один важный момент: современная правительственная медицина – это прежде всего люди. У нас все врачи проходили (и проходят) ординатуру, стажировки, специализации и разнообразные курсы усовершенствования. И это очень важно. Мне часто приходится консультировать больных и в частных медицинских центрах. Могу отметить, что, несмотря на достаточно хорошую оснащенность, к сожалению, кадры не всегда соответствуют ее уровню. Их подготовка – задача номер один.

Я давно работаю в Управлении и могу сказать, что организационно-медицинское дело в нашей системе поддерживается на высоком, достойном уровне, несмотря на все временные, в том числе экономические, трудности. И мы делимся своими знаниями и опытом с врачами, повышающими свой профессиональный уровень у нас.

– Вот мы логично подошли и к очередному направлению Вашей деятельности – преподавательской. На каких принципах строится эта работа?

– У нас сохранилась немецкая модель медицинского образования. Преподаватель – это ментор, который всегда знает больше, чем его слушатели, он не дискутирует, не обсуждает, а читает лекции. Но сам по себе процесс обучения, конечно же, заставляет преподавателя постоянно учиться. Нельзя преподавать, не зная современного состояния науки, хотя бы той отрасли, где работаешь. Поэтому, конечно же, само по себе преподавание – великий стимул к самосовершенствованию.



Впрочем, врач – та редкая специальность, которая не может стоять на месте. Доктор не вправе не развиваться, он должен присутствовать на научно-практических конференциях, международных симпозиумах, где обсуждаются современные проблемы клинической медицины, он должен полученные там знания внедрять в практику. И мне кажется, что Министерство здравоохранения должно на это обращать особое внимание. Такие мероприятия – обучающие, по сути, с них начинается внедрение новых методов и методик.

– И в заключение традиционный для нашего издания вопрос: какое место занимает фармакотерапия в гастроэнтерологии?

– Мы не знахари и не гомеопаты. Поэтому фармакотерапия – основной метод в гастроэнтерологии. Есть, конечно же, физиотерапия, диеты и прочее, но это – вспомогательные методы. На сегодня

шний день в гастроэнтерологии есть большая группа болезней, которые лечатся перманентно, например ГЭРБ (в 1999 г. было принято решение: подавив обострение, переводить пациента на поддерживающее лечение). Перманентного поддерживающего лечения, не дающего обостриться болезни, требуют больные с диагнозом «язвенная болезнь», пациенты с болезнью Крона. Так что в нашей специальности фармакотерапия представляется сегодня даже более важным методом (и более сложным), чем это было, допустим, 30 или 40 лет назад. Сохраняет свою важную роль и фитотерапия. У нас много собственных достойных препаратов. Возможно, информирование и реклама несколько отстают, тормозя их использование, но таких препаратов много. Их надо изучать и использовать. ☺

Беседовала Н. Токарева



Тактика ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Роль Месакола в лечении

Д.м.н., проф. О.Н. МИНУШКИН, к.м.н. Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА,
д.м.н., проф. М.Д. АРДАТСКАЯ, В.В. БАЛЫКИНА,
О.Ф. ШАПОШНИКОВА, Н.В. РЯБИНИНА

В статье дается характеристика дивертикулярной болезни, рассказывается о методах ее диагностики. Главный акцент сделан на результатах клинических исследований при применении препарата Месакол. В исследовании приняло участие 20 человек с дивертикулярной болезнью. Был установлен позитивный эффект лечения Месаколом (месалазином), у большинства пациентов болезнь была переведена в бессимптомное течение.

Дивертикулярная болезнь толстой кишки относится к болезням цивилизации, частота ее увеличивается с возрастом. Термин «дивертикулярная болезнь» введен в МКБ-10 вместо ранее используемых терминов «дивертикулез» и «дивертикулит».

Мы изучили результаты рентгенологического исследования, частично (у 30%) сочетанного с колоноскопией, 10 тыс. больных разных возрастных групп [1]. Нами было установлено, что у больных до 20 лет дивертикулы в левых отделах толстой кишки встречаются в 0,1% случаев, от 20 до 40 лет – в 5%, чаще у женщин (73%); от 40 до 60 лет – в 6% случаев, одинаково часто у мужчин и женщин. Наконец, у лиц от 60 до 80 лет дивертикулы были обнаружены в 60% случаев, также с одинаковой частотой у мужчин и женщин; располагались они не только в левой, но и в правой половине толстой кишки и сочетались с заметным ростом долихосигмы. В медицинской литературе содержится очень мало информа-

ции о дивертикулезе, что позволило назвать его на Фальк-симпозиуме № 148 в Мюнхене (2005) «недооцененной нозологической единицей». В 10–25% случаев дивертикулез толстой кишки прогрессирует в дивертикулит, который в 75% случаев может протекать без осложнений. Чаще дивертикулы в толстой кишке уже к моменту их обнаружения имеют признаки дивертикулита. Хроническому дивертикулиту свойственно упорное течение, обострение его довольно быстро купируется при своевременном лечении, однако типична склонность к рецидивам. Осложненное заболевание встречается у 25% пациентов, у которых могут формироваться перидивертикулиты, абсцессы, свищи, спаечная болезнь, кровотечение, стенозы, кишечная непроходимость, прободение.

Часть больных с осложненным течением оперируется. Дивертикулез может протекать длительное время бессимптомно. При наличии у больных с дивертикулезом болей в жи-

воте, вздутия, нарушений стула и отсутствии ощущения полного опорожнения после дефекации говорят о симптоматическом дивертикулезе или неосложненной, но клинически выраженной дивертикулярной болезни. Причинами осложненного течения дивертикулярной болезни являются: копростаз, местные нарушения кровоснабжения, бактериальные, химические и токсические факторы. Возможны гематогенный, лимфогенный и контактный пути проникновения инфекции.

Выделяют острую и хроническую формы дивертикулита. В каждое конкретное обострение хронического дивертикулита вовлекаются от одного до нескольких дивертикулов. Для хронической формы дивертикулита левых отделов толстой кишки характерны:

- многократная дефекация;
- тенезмы;
- ощущение неполного опорожнения после стула;
- патологические примеси в кале;
- воспалительные изменения крови.

Частота встречаемости указанных симптомов разная.

В более тяжелых случаях больные с осложненным течением дивертикулита госпитализируются в хирургический стационар. Проводится терапия антибиотиками внутривенно, спазмолитиками, инфузиями жидкости с целью поддержания ОЦК, баланса электролитов.

Ведущим методом диагностики дивертикулярной болезни является рентгенологический, причем

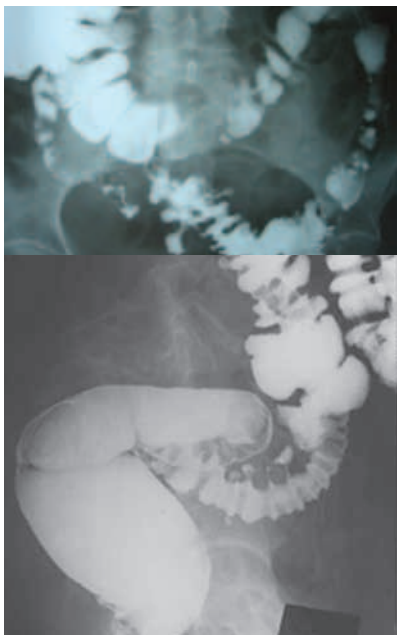


Рис. 1. Рентгенологический признак дивертикулита

предпочтительнее – ирригоскопия (рис. 1). Дивертикулы выявляются в виде дополнительных полостей округлой формы, соединенных перешейком с просветом кишки. Достоверным рентгенологическим признаком дивертикулита является длительная – в течение двух суток и более – задержка взвеси сульфата бария в полости дивертикулов. При колоноскопии (рис. 2) выявляются деформированные устья дивертикулов. Полости часто не удается осмотреть, так как они обычно больше размеров входа в дивертикул. При дивертикулите проведение колоноскопии не показано. Для постановки диагноза дивертикулярной болезни толстой кишки и ее осложнений возможно использование ультразвуковой визуализации (рис. 3). Ультразвуковыми признаками умеренного дивертикулита являются гипоехогенное утолщение стенки кишки (более 0,3 см) за счет ее воспаления, в более выраженных случаях – гиперэхогенность околокишечного жира и клетчатки, расположенных в непосредственной близости к толстой кишке, выявление дивертикулов, наличие инфильтрата или абсцесса в брюшной полости. Чувствительность ультразвукового исследования органов брюшной полости при

дивертикулите достигает 84–98%, а специфичность – 80–98% [5].

При лечении дивертикулита более 10 лет с эффектом используют сульфасалазин и месалазин. Так, в 1999 г. в рандомизированных исследованиях была установлена возможная профилактическая роль месалазина у пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью [2]. В исследовании Di Mario F. и соавт. (2006) [6] сравнивалась эффективность прерывистых курсов месалазина (в течение 3 месяцев по 10 дней каждого месяца) и рифаксимина у 170 пациентов с неосложненной дивертикулярной болезнью. Авторами был сделан вывод о том, что терапия месалазином была более эффективна, чем лечение рифаксимином. В 2007 г. были опубликованы результаты расширенного исследования по оценке эффективности месалазина в лечении неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки [2]. Терапия проводилась в циклическом режиме: 10 дней терапии ежемесячно в течение 12 месяцев (дозы месалазина 800–1600 мг/день). Группа пациентов, получавших месалазин в дозе 1,6 г/день, продемонстрировала самую низкую частоту основных симптомов через 6 и 12 месяцев терапии и самое низкое значение общего показателя выраженности симптомов.

В Кохрановский обзор 2010 г. [7] были включены данные 6 рандомизированных контролируемых исследований 818 пациентов с неосложненным дивертикулитом и симптоматической дивертикулярной болезнью. Было показано, что прием месалазина по постоянной схеме (ежедневный прием в течение 12 месяцев), в отличие от циклического приема, оказывал более выраженное противорецидивное действие. Авторы данного сообщения имеют свой опыт по оценке эффективности и переносимости месалазина (Месакол, Sun Pharma, Индия) в лечении пациентов с клинически выраженной дивертикулярной болезнью толстой кишки.

В исследовании приняло участие 20 человек, из них 15 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 36 до 80 лет (средний возраст составил $66,7 \pm 2,7$ года). У всех пациентов имела место кли-

нически выраженная дивертикулярная болезнь. Множественный тотальный дивертикулез был у 3 пациентов, дивертикулез с локализацией в сигмовидной кишке – у 14 пациентов, и у 3 пациентов дивертикулы локализовались в левой половине ободочной кишки. Размеры дивертикулов были от 0,7 см до 1,5 см. У всех пациентов в анамнезе наблюдался рецидивный острый дивертикулит, 8 из них за 1–2 месяца до исследования получали курс антибактериальной терапии (цефалоспорины или Альфа Нормикс) по поводу дивертикулита.

Дивертикулярной болезни толстой кишки сопутствовала следующая патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – стенокардия напряжения ФК 11 – у 10 человек, гипертоническая болезнь (ГБ-1) – у 11, хронический гастрит – у 5, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – у 4, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), холецистэктомия – у 3, сахарный диабет – у 2 человек. Сопутствующая патология находилась в стадии компенсации.

Месакол назначался в дозе 1200 мг/сутки (400 мг 3 раза в день) перорально в качестве монотерапии в течение одного месяца. При нарушенной моторной функции кишечника применялись прокинетики (Тримедат) или спазмолитики (Дюспаталин). Пациенты с упорными запорами использовали слабительные средства (Дюфалак, Гутталакс, Сенаде). Для верификации дивер-

Таблица 1. Динамика клинических проявлений у изучаемой группы больных

Симптомы	До лечения		После лечения	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Боли в животе	20	100	6	30
Вздутие	12	60	6	30
Запоры	16	80	0	0
Диарея	3	15	0	0
Ощущение неполного опорожнения кишечника	6	30	1	5
Локальная болезненность при пальпации	20	100	6	30

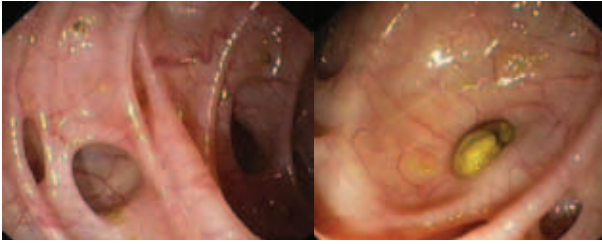


Рис. 2.
Деформированные устья дивертикулов

тикулярной болезни толстой кишки и ее осложнений проводились ирригоскопия (предпочтительно) или колоноскопия и ультразвуковая визуализация. С целью оценки моторно-эвакуаторной функции кишечника проводилась электромиография до и после лечения. Изучались также метаболиты кишечной флоры (летучие жирные кислоты – ЛЖК) в кале до и после лечения. Пациенты ежедневно заполняли дневник наблюдения.

До начала лечения больные жаловались на боли внизу живота или, чаще, в левой подвздошной области. Боли усиливались после еды или небольшой физической нагрузки и ослаблялись после дефекации или отхождения газов. Метеоризм наблюдался у 12 человек, запоры отмечены у 16 больных, у 3 – кашицеобразный стул.

Рис. 3.
Ультразвуковая визуализация толстой кишки



Лечение Месаколом больные переносили хорошо. Динамика клинических симптомов на фоне лечения Месаколом представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, у преобладающего числа больных (14 человек (70%)) боли в животе были купированы к 14–16-му дню лечения, у 6 человек – значительно уменьшились по интенсивности.

Нормализовался стул, и было практически купировано ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации. При ультразвуковом исследовании кишечника утолщение стенки ободочной кишки от 0,4 см до 0,8 см протяженностью 2,5–8 см было отмечено у 10 человек, и у 4 из них имелись признаки дистонии в левых отделах толстой кишки. После месячного курса лечения у 5 больных толщина кишечной стенки уменьшилась и не превышала 0,3 см, у 4 пациентов сохранялось незначительное утолщение (0,4 см), что говорило о сохранении воспалительной инфильтрации. Сочетание с клиническими проявлениями (легкими болями в животе и метеоризмом) у этих 4 больных послужило основанием для продолжения лечения Месаколом до 2,5 месяцев в прежней дозе. У одного больного с отрицательной динамикой клинической картины и толщиной кишечной стенки до 0,8 см была пересмотрена тактика ведения: доза Месакола была увеличена вдвое (до 2,4 г) и сочеталась с приемом Альфа Нормикса (в течение 7 дней в дозе 800 мг).

Моторику кишечника оценивали с помощью электромиографии, помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращений (в %) и коэффициент ритмичности сокращений. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала приема Месакола была значительно ниже условной нормы (мощность сокращений исходно составила $40,65 \pm 3,58\%$ при норме $64,04 \pm 32,01\%$). Коэффициент ритмичности исходно составил $7,51 \pm 2,2$ при норме $22,8 \pm 9,8$. После месячного приема Месакола моторная активность толстой кишки характеризовалась следующими параметрами: мощность сокращений составила $38,97 \pm 2,25\%$, коэффициент ритмичности $9,71 \pm 1,89$ ($p < 0,1$).

Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале в динамике. К короткоцепочечным жирным кислотам (С2–С6) с изомерами относят уксусную (С2), пропионовую (С3), изомаляную (изоС4), масляную (С4), изовалериановую (изоС5), валериановую (С5), изокапроновую (изоС6) и капроновую (С6) кислоты.

Исходно отмечалось достоверное снижение суммарного абсолютного содержания кислот, изменение профиля (т.е. относительного содержания) уксусной, пропионовой и масляной кислот, отклонение значений анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной кишечной среды, от области нормальных значений, а также повышение суммарного относительного содержания изокапроновых кислот.

Выявленные изменения параметров КЖК свидетельствуют о снижении активности или численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий), нарушении качественного состава микроорганизмов с доминированием в одних случаях аэробных, в других – анаэробных популяций микроорганизмов, причем их факультативных и остаточных штаммов, изменении протеолитической активности микрофлоры за счет изменения среды обитания.

После лечения Месаколом отмечалась тенденция к восстановлению вышеуказанных параметров КЖК, свидетельствующая о положительных изменениях микробиоценоза кишечника. Таким образом, исследование показало позитивный эффект лечения Месаколом (месалазином) при клинически выраженной дивертикулярной болезни.

30-дневный курс Месакола в дозе 1,2 г/сутки привел к полному купированию абдоминальной симптоматики у 70% больных. Таким образом, у значительно большего количества пациентов болезнь переведена в бессимптомное течение, что свидетельствует о лечебной и профилактической роли Месакола при неосложненной клинически выраженной дивертикулярной болезни толстой кишки. Полученные результаты обнадеживают и заставляют продолжить поиски наиболее рациональных схем профилактики обострений дивертикулярной болезни толстой кишки. ☺

Литература
→ с. 92

Санпраз

**Точный, мощный, без взаимодействий
ИПП для активного действия, а не взаимодействия**

Препарат выбора для ОРИТ

- быстро и эффективно снижает секрецию соляной кислоты¹
- снижает частоту повторных кровотечений¹
- уменьшает время госпитализации¹

Наиболее широко изученный ингибитор протонной помпы среди прочих ИПП

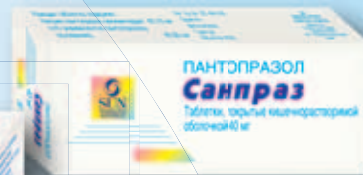
- наименьший уровень лекарственного взаимодействия среди ИПП²
- линейная фармакокинетика³
- идеальный ИПП для пациентов с полиорганной недостаточностью⁴
- не требует подбора дозы для пожилых пациентов⁵

ЛСР-010916/09



Пантопразол 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора

ЛС-001183



Пантопразол 40 мг, таблетки №30

МЕСАКОЛ

**Чистая 5-АСК с подтвержденной pH-селективностью
Неспецифический язвенный колит,
Болезнь Крона (профилактика и лечение обострений)**

Золотой стандарт на фоне ремиссии⁶

- противовоспалительное действие именно в кишечнике
- противомикробное бактериостатическое действие
- pH-селективность – с дистальным высвобождением в подвздошной кишке
- минимизация побочных действий
- не изменяет цвет кожи

ПМ011198



**Месалазин, 400 мг №50, таблетки,
покрытые кишечнорастворимой оболочкой**

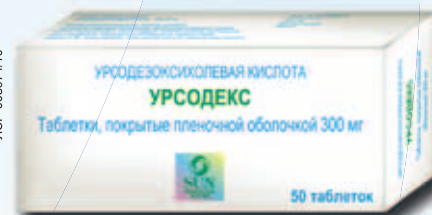
Представляем в России новые препараты

Урсодекс

**Максимальная защита печени
с уникальным гепатопротектором**

- удобная дозировка
- делимые таблетки

ЛСР-008974/10

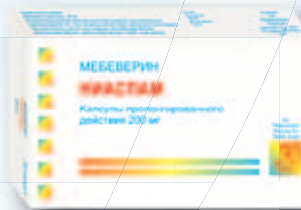


**Урсодезоксихолевая кислота 150 и 300 мг,
таблетки, покрытые пленочной оболочкой №10, №50 и №100**

НИАСПАМ

- спазмолитик миотропного действия
- оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (главным образом толстой кишки)
- устраняет спазм
- не влияет на нормальную перистальтику кишечника
- не обладает антихолинергическим действием

ЛП-000027



**Мебеверин, капсулы пролонгированного
действия, 200 мг №30**



¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

²Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром

К.м.н. С.М. ЗАХАРЕНКО¹, к.м.н. Ю.А. ФОМИНЫХ², д.м.н., проф. С.Н. МЕХТИЕВ³

В статье рассказывается о важнейшем направлении современной профилактической и лечебной медицины – применении пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболический, антиканцерогенный, иммуностимулирующий, антитоксический и др.). По мнению авторов, наиболее оптимальным препаратом является Дюфалак, который содержит максимальное количество активного вещества и имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок.

Современный взрослый человек – это почти всегда пациент одного или нескольких специалистов различных областей медицины. Избыточный вес, тот или иной тип нарушения обмена веществ, повышение артериального давления или его колебания вне физиологических пределов, заболевания сосудов, инфекционные болезни – наиболее частые факторы, угрожающие здоровью. Эпидемия ожирения более не является прерогативой развитых стран. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила, что число взрослых с ожирением достигло 400 млн человек по всему миру и около 20 млн детей в мире имеют избыточный вес. Ожирение является сложной проблемой здоровья с серьезными последствия-

ми, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [1]. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% детского населения страдают ожирением. По некоторым данным, в Российской Федерации ожирение выявлено у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5% – в городской [2].

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических нарушений, включающий:

- абдоминальное/висцеральное ожирение;
- инсулинорезистентность / компенсаторную гиперинсулинемию;
- гипергликемию (нарушение толерантности к глюкозе и/или

высокую гипергликемию натощак вплоть до развития сахарного диабета 2 типа);

- атерогенную дислипидемию (повышение в крови триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности);
- артериальную гипертонию;
- нарушение системы гемостаза: гиперкоагуляцию за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови;
- гиперурикемию/подагру;
- хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других воспалительных цитокинов).

Как только эти проблемы были осмыслены как единая патология, общее количество больных МС, по данным разных авторов, составило до 35% всего взрослого населения с постоянной тенденцией к росту, в том числе среди детей и подростков [3].

По последним уточненным данным, проявления МС встречаются достоверно чаще у мужчин, чем у женщин [3].

Такую же высокую распространенность имеют острые и хронические инфекционные заболевания различной природы (вирусные, бактериальные, протозойные). Неизбежно инфекционные агенты воздействуют на людей с признаками МС. Следствием такого взаимодействия является синергичный



патологический процесс, играющий значимую роль в прогрессировании как МС, так и инфекционного заболевания.

Основными мишенями при МС являются сосуды, жировая ткань и измененный обмен веществ. При ряде инфекционных заболеваний эти же мишени являются основными для возбудителей.

Частота сочетания МС и инфекций

Интересно, что встречаемость МС при различных инфекционных заболеваниях и инфекциях у мужчин и женщин не одинакова. По результатам популяционного исследования, выполненного I. Nabirou и соавт. (2006), была выявлена существенная положительная корреляция различных параметров, определяющих МС, и хронической инфекции *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусной инфекции (CMV) и герпетической инфекции (HSV-1) [4]. При сопоставимой частоте обнаружения инфицирования *H. pylori* (мужчины: odds ratio (OR) = 1,50 (1,12–2,00); $p = 0,007$; женщины: OR = 1,45 (1,09–1,94); $p = 0,01$) и *Chlamydia pneumoniae* (мужчины: OR = 1,69 (1,27–2,25); $p < 0,0001$; женщины: OR = 1,65 (1,23–2,21); $p = 0,001$) у мужчин чаще регистрируется CMV (OR = 1,81 (1,05–3,10); $p = 0,03$), а у женщин – инфекция, вызванная 1 типом HSV-1 (OR = 1,95 (1,22–3,11); $p = 0,005$). Исследование, проведенное в Тайване с участием 3633 пациентов, позволило выявить повышение кардиоваскулярного риска при инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*. Средний уровень серопозитивности (Ср-IgG) обследованных составил 45,5%. Факторами принадлежности к серопозитивной группе являлись: мужской пол; пожилой возраст; работа в офисе, не связанная с физическим трудом; курение; сахарный диабет и артериальная гипертензия ($p < 0,05$). У лиц с МС доля серопозитивных была выше – 62,8% против 37,2% ($p < 0,001$). Независимыми предикторами МС при этом являлись: Ср-IgG-позитивность (OR = 1,4; 95-процентный доверительный ин-

тервал (ДИ) 1,1–1,9), мужской пол (OR = 5,0; 95-процентный ДИ 3,3–7,6), возраст 40 лет и старше (OR = 2,6; 95-процентный ДИ 1,1–6,1) [5]. Следует, однако, учитывать, что для разных популяций значение инфекционных заболеваний не одинаково. Так, например, по данным T. Gunji и соавт. (2008), на основании проведенного в Японии с апреля 2006 по март 2007 г. обследования 5488 мужчин и 1906 женщин (все участники ранее жалоб не предъявляли) установлено, что *H. pylori*-серопозитивность увеличивается с возрастом, а доля *H. pylori*-серопозитивных лиц была достоверно выше при наличии МС (OR = 1,39; 95-процентный ДИ 1,18–1,62; $p < 0,001$). *H. pylori*-серопозитивность ассоциировалась с высоким систолическим давлением (β coefficient = 1,03; $p = 0,014$), низким уровнем соотношения ЛПВП/холестерин (β coefficient = -2,00; $p < 0,001$) и высоким коэффициентом ЛПНП/холестерин (β coefficient = 2,21; $p = 0,005$) [6].

В то же время в Румынии частота встречаемости *H. pylori*-инфекции при СД составила 70%, в то время как в контроле – 73% [7].

Весьма характерным оказалось сочетание МС и ВИЧ-инфекции. Так, по данным исследования HERMES (Италия, 2007), частота МС в группе 292 ВИЧ-позитивных лиц (средний возраст 37 лет, 75% мужчины) составила 12,3% [8]. У ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции МС выявляется чаще – 33% против 22% ($p < 0,0001$) [9].

Инфекционные агенты и состояние сосудов

У пациентов, инфицированных вирусами простого герпеса (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирусом (CMV), вирусом гепатита А (ВГА) и *Helicobacter pylori* в сочетании с высоким уровнем С-реактивного белка, повышен относительный риск возникновения заболеваний коронарных артерий [10].

Сочетание инфекции и МС чаще является причиной риска разви-

тия онкологических заболеваний, ведет к неблагоприятному течению заболевания и/или меняет эффективность терапии. Так, при сочетании *H. pylori*-инфекции с МС возрастает частота формирования колоректальных аденом. На основании обследования 9311 здоровых людей в период с января 2004 по декабрь 2006 г. (пол, возраст, образ жизни, антропометрические данные, артериальное давление, биохимические и гематологические исследования, *H. pylori*-инфекция (по результатам ФГДС, биопсии и уреазного теста), фиброколоноскопия) составила 39,2%, МС – 18,7% и колоректальных аденом – 20,7%. Факторами риска колоректальных аденом оказались: мужской пол (OR = 2,005; 95-процентный ДИ 1,740–2,310, $p < 0,001$), пожилой возраст (OR = 1,046; 95-процентный ДИ 1,040–1052; $p < 0,001$), курение (OR = 1,377; 95-процентный ДИ 1,146–1,654; $p = 0,001$), ожирение (OR = 1,016; 95-процентный ДИ 1,007–1,026; $p = 0,001$), лейкоцитоз (OR = 1,038; 95-процентный ДИ 1,005–1,073; $p = 0,025$), *H. pylori*-инфекция (OR = 1,366; 95-процентный ДИ 1,230–1,517; $p < 0,001$) и метаболический синдром (OR = 1,408; 95-процентный ДИ 1,231–1,610; $p < 0,001$). Следовательно, сочетание у обследованных *H. pylori*-инфекции и МС значительно увеличивало вероятность колоректальной аденомы [11].

Хронический вирусный гепатит С (ВГС) – заболевание, которым страдает более 100 млн людей, с прогрессией в цирроз в 20% случаев [12]. Каково же количество его сочетания с МС, когда частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет до 30% популяции [13], а стеатоз печени встречается у 40–86% больных ВГС [14]? По расчетным данным, в общей популяции НАЖБП регистрируется с частотой 20%, ВГС – 1,8%, а сочетание НАЖБП + ВГС – 0,36% общей популяции, или 20% всех случаев ВГС [15]. Оказалось, что указанное сочетание способствует прогрессированию ВГС и значительно повышает риск гепатоцеллюлярной карциномы [16, 17].

гастроэнтерология



Снижение эффективности терапии основного заболевания

Стоимость противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов на сегодняшний день достигает десятков тысяч рублей. Насколько это дорогостоящее лечение зависит от вероятности наличия у больного НАЖБП? Данные о снижении эффективности противовирусной терапии при хроническом ВГС уже получены разными авторами [18]. Так, по данным М. Abdel-Aziz и соавт. (2009), при хроническом ВГС без явлений стеатогепатоза отсутствие эффекта от комбинированной терапии пегелированным интерфероном и рибавирином регистрировалось у 6%, тогда как отчетливый эффект был получен у 45% больных. В то же время при наличии выраженного стеатоза печени терапия была неэффективна у 9%, а ответили на нее только 20% пациентов [19]. Проявления МС при хроническом вирусном гепатите В (ВГВ) характеризуются значимым возрастанием уровня сывороточного лептина, следствием чего является повышение содержания жирных кислот и продукции фактора некроза опухолей (TNF-α), интерлейкина (IL-18) и фактора агрегации тромбоцитов (TGF-β1) [20]. Высокий уровень лептина, в свою очередь, ассоциируется с выраженным фиброзом и является негативным прогностическим фактором вирусологического ответа при монотерапии ламивудином у больных HBeAg-негативным хроническим ВГВ [21].

Сочетание инфекции и нарушений/болезней обмена веществ

Обмен веществ при многих патологических состояниях становится не только одной из «мишеней», но и зачастую одним из основных звеньев патологического процесса. Например, установлена тесная взаимосвязь ВГС и сахарного диабета. Так, встречаемость сахарного диабета в группе больных ВГС (2753 человек) составляет 21–50%, в то время как в контрольной группе – 9–12%. В то же время частота ВГС

в группе больных сахарным диабетом (10 539 человек) составила 4,2–11,5%, а в контроле – 0,1–2,5% [22]. Одной из причин такой взаимосвязи является способность вируса вызывать изменения в гликолизе и цикле трикарбоновых кислот, в результате чего происходят компенсаторные изменения метаболизма [23].

Кроме этого, установлено, что при хроническом ВГС повышается вероятность образования камней в желчном пузыре. Факторами риска при этом являются абдоминальное ожирение (OR = 2,108; 95-процентный ДИ 1,287–3,452) и стеатоз печени (OR = 3,699; 95-процентный ДИ 2,277–6,008) [24].

Другие вирусы также способны нарушать гомеостаз организма. Так, в эксперименте было показано, что при введении в хвостовую вену крыс рекомбинантных аденовирусных частиц, не способных к репликации (Non-replicative Ad vectors), с 4-го по 13-й день опыта регистрировалось достоверное снижение общего количества инсулиновых рецепторов IR и IRS1, IRS2 в печени животных. Вследствие снижения инсулин-индуцированного тирозин-фосфорилирования IR, IRS1 и IRS2 отмечалось снижение взаимодействия IRS1 и IRS2 с фосфоинозитид-киназой 3 (PI3K). У человека аденовирусная инфекция аналогично способна нарушать гомеостаз глюкозы, причем восстановление нарушенного обмена может занимать не менее 13 дней после нормализации уровня инсулиновых рецепторов.

Актуальность этих данных связана не только с высокой частотой аденовирусных заболеваний у людей, но и с применением вакцин на основе аденовирусных векторов, что при длительном их применении может приводить к экспрессии ингибитора TNF и изменению активности клеток Купфера в печени [25].

Вирус иммунодефицита человека также может стимулировать синтез новых клеточных ферментов и белков, которые способствуют увеличению количества жирных кислот и липопротеинов низкой плотности,

окислению липидов с нарушением их метаболизма и транспорта [26].

Риск неблагоприятного течения инфекции или летального исхода

Вопрос вероятности неблагоприятного течения инфекционного процесса до последнего времени остается открытым. Почему у одних пациентов темпы прогрессирования, виды и сроки развития осложнений различны? Вследствие каких причин в ряде случаев инфекционное заболевание заканчивается летальным исходом, а в других нет? Более или менее точные данные свидетельствуют, что это напрямую связано с наличием у индивида метаболических нарушений.

Вирусный гепатит С. Как показали исследования, риск летального исхода при хроническом ВГС связан с определенными метаболическими нарушениями. Многофакторный анализ выделил следующие: сахарный диабет 2 типа (HR = 2,14; 95-процентный ДИ 2,11–2,16); высокий индекс массы тела (HR = 1,05; 95-процентный ДИ 1,05–1,06) и артериальная гипертензия (HR = 1,41; 95-процентный ДИ 1,39–1,42). При этом непосредственно с летальным исходом оказались связаны высокий индекс массы тела (HR = 1,28; 95-процентный ДИ 1,27–1,28) и артериальная гипертензия (HR = 3,75; 95-процентный ДИ 3,65 – 3,85) [27].

Лихорадка Денге. По статистике, каждые двое из пяти жителей Земли (это около 2,5 млрд человек) подвергаются риску этого заболевания. Летальность при лихорадке Денге колеблется от 1 до 5%. По оценкам ВОЗ, ежегодно во всем мире эта инфекция поражает более 50 млн человек. Из заболевших 500 тыс. случаев приходится на тяжелую геморрагическую форму, а 22 тыс. человек умирают, в основном дети. У больных лихорадкой Денге повышается проницаемость капилляров, что способствует выходу жидкости из сосудистого русла в окружающие ткани. Это затрудняет дыхание и вызывает осложнения со стороны жиз-



ненно важных органов – головного мозга, печени, почек. У людей с лишним весом и ожирением проницаемость сосудов исходно выше обычной, поэтому, заболев лихорадкой Денге, они переносят ее тяжелее с большей частотой летальных исходов [28].

Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса), обусловленный *Trypanosoma cruzi* и характеризующийся поражением жировой ткани. При этом заболевании отмечается снижение уровня адипонектина в сыворотке и жировой ткани, снижение уровня пероксисомного пролиферативно-активирующего рецептора- γ и повышение уровня цитокинов и хемокинов [29]. В эксперименте на мышах снижение уровня адипонектина оказалось связано с тяжестью кардиомиопатии, развивающейся при болезни Шагаса. При развитии этого заболевания у больных сахарным диабетом на фоне гипергликемии и исходно пониженного уровня адипонектина существенно возрастает летальность. При этом само заболевание оказывает существенное влияние на системный метаболизм и повышает риск развития метаболического синдрома.

Современные противомикробные препараты

Лечение современными противомикробными препаратами может сопровождаться негативными эффектами, вызывающими и усугубляющими метаболические нарушения. На первом месте стоят препараты, применяемые в составе схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) при ВИЧ-инфекции. Например, комбинация «эфавиренц + лопинавир/ритонавир» вызывает выраженную гипертриглицеридемию по сравнению с ингибиторами обратной транскриптазы. Другая комбинация – «ритонавир + ингибитор протеазы» – в свою очередь, способствует повышению уровня ЛПВП [30]. В целом лекарственные средства, входящие в ВААРТ, способствуют повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний,

индуцируют липоатрофию, характеризующуюся гиполептинеией и инсулинорезистентностью [31]. Одним из перспективных направлений коррекции возникающих расстройств является применение рекомбинантного человеческого лептина – метрелептина (metreleptin), назначение которого у ВИЧ-позитивных пациентов с липоатрофией способствует снижению тощаковой концентрации инсулина, повышению уровня адипонектина, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает постпрандиальную гликемию ($p < 0,02$) [32].

Кроме этого, сам МС создает неблагоприятный фон, на котором могут развиваться инфекционные состояния, вызванные возбудителями, которые редко являются причиной патологических процессов у людей без МС. Примером может служить инфекция, вызванная *Leclercia adecarboxylata*. Этот микроорганизм был впервые описан в 1962 г. Леклерком как *Escherichia adecarboxylata*, затем в 1986 г. получил наименование *Leclercia adecarboxylata*. К 2008 г. было описано 12 случаев развития заболевания, вызванных этим микроорганизмом, преимущественно в виде раневой инфекции и сепсиса. В большинстве наблюдений заболевание манифестировало у пациентов с признаками МС, в том числе с развитием гангренозного калькулезного холецистита у пациентки в возрасте 81 года [33].

В конце XX века появились сообщения об открытии новых микроорганизмов, способных вызывать образование почечных камней и приводящих к кальцификации сосудов, – нанобактерий [34, 35]. Впервые такие микроорганизмы были описаны в 1998 г. финским и турецким исследователями Olavi Kajander и Neva Ciftcioglu, работавшими в Университете Куопио (Финляндия) [36]. Однако в последующие годы появились публикации противников существования бактерий «меньше разумного предела для живого», авторы этих работ объясняли обнаруженные ранее образования особенностями формирова-

ния неорганических кристаллов в определенных условиях [37].

Таким образом, для ряда инфекционных заболеваний установлена несомненная связь с МС. При этом МС при таком сочетании способствует более тяжелому течению инфекционного процесса или увеличивает риск неблагоприятного (вплоть до летального) исхода. Наличие МС и инфекции может спо-

Оптимальным лактулозо-содержащим препаратом является Дюфалак («Абботт-продактс»), который, с одной стороны, содержит максимальное количество активного вещества и, с другой стороны, имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок. Такой состав позволяет использовать Дюфалак как препарат лактулозы у пациентов с метаболическими нарушениями, компенсированным сахарным диабетом и др.

собствовать большей частоте «онкологических состояний». Назначение ряда лекарственных препаратов, направленных на борьбу с инфекцией, также может усугублять течение МС.

Механизмами, лежащими в основе сочетанного воздействия, являются:

- хроническое воспаление;
- активация провоспалительного цитокинового ответа;
- нарушение экспрессии внутриклеточных белков, преимущественно при вирусных инфекциях;
- взаимодействия на уровне мембранных (Toll-like receptors), цитозольных (Nod-like receptors), а также макрофагально-нейтрофильных (инфламасома) рецепторов при бактериальных инфекциях;



- изменение реакции на присутствие микроорганизма (появление реакции на привычных сапрофитов и, наоборот, отсутствие реакции на болезнетворные микроорганизмы);
- изменение типа и выраженности реакции.

Критериями прогноза такой сочетанной агрессии, по мнению авторов, могут выступать кортизол, сывороточный лептин, адипонектин, цитокины (TNF- α , IFN- γ , IL-18, TGF- β 1), уровень инсулиновых рецепторов (IRS1, IRS2), С-реактивный белок, липокалин-2 (провоспалительный адипокин) [38, 39].

Роль микробиоценоза желудочно-кишечного тракта в формировании метаболических нарушений человека

На сегодняшний день является доказанным тот факт, что активность воспалительных процессов, состояния иммунной системы, продукция цитокинов и другие показатели, характеризующие про-

ствия не только на ограниченном числе штаммов или гнотобионтах, но и на новых моделях искусственного желудочно-кишечного тракта, культурах клеток, силиконовых подложках и пр. Для исследований также используют методики, основанные на достижениях транскриптомики, метаболомики, метабеномики, гистологии и иммуногистохимии.

В рамках имеющихся данных особое внимание исследователей привлекают 4 доминирующие филогенетические группы: Bacteroides, Firmicutes, Magnetospirillum и ранее не культивируемые Firmicutes. Бытующее представление о важности таких родов, как Escherichia и Lactobacillus, на практике свидетельствует, что они представлены в меньшем количестве [40], тогда как абсолютное большинство представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта принадлежит к родам Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus и Bifidobacterium [40, 41, 42]. Виды из рода Bacteroides составляют до 25–30% от общего числа кишечных бактерий [43]. Количество таксономических групп бактерий увеличивается от тощей кишки до ректосигмоидного отдела ободочной кишки. При этом около 10 таксономических групп являются общими для слепой и сигмовидной кишки. Факультативные анаэробы преобладают в тощей и подвздошной кишке, где несложные микробные популяции представлены стрептококками, лактобациллами, гаммапротеобактериями, микроорганизмами из группы Enterococcus и Bacteroides. Факультативные анаэробы в значительном количестве обитают и в слепой кишке, но еще больше в этом отделе обнаруживается облигатных анаэробов, принадлежащих к группам Bacteroides и S. sordidus, а также к подгруппе S. leptum. В сигмовидной и слепой кишке эти группы микроорганизмов составляют основную долю бактериальной популяции [44].

Важным является тот факт, что некоторые виды бактероидов, лакто-

бацилл и энтерококков способны утилизировать холестерин в кишечнике [45]. Так, B. longum, к примеру, способны снижать уровень липопротеинов низкой плотности и повышать количество липопротеинов высокой плотности [46].

При этом особая роль в контроле веса человека принадлежит роду Bacteroides. В развитии МС и инсулинорезистентности имеет значение соотношение профилей бактерий Firmicutes/Bacteroidetes и метаболические пути ферментации сахаров нормальной микрофлорой, тогда как функциональное состояние жировой ткани в определенной мере зависит от доминантного профиля короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых нормофлорой кишечника. У лиц с избыточным весом/ожирением отмечается снижение численности популяции Bacteroidetes на фоне увеличения популяции Firmicutes.

Изменения кишечной микрофлоры, например индуцированные антибиотиками, снижают выраженность метаболической эндотоксемии и концентрацию липополисахаридов бактерий в слепой кишке. Этот эффект коррелирует со снижением толерантности к глюкозе, массой тела и общей массой жировой ткани, уменьшением активности воспаления, окислительного стресса и макрофагальной инфльтрации висцеральной жировой ткани. На фоне диеты с высоким содержанием жиров значительно увеличивается проницаемость кишечника и уменьшается экспрессия генов, кодирующих белки плотных контактов [47].

Одной из проблем старшего возраста является значительное сокращение общего числа групп бактерий в составе желудочно-кишечной микрофлоры. Если у молодых людей структура бифидобактерий или лактобацилл представлена 3–5–7 основными видами, то в старшей возрастной группе обнаруживаются 2–3 доминирующих вида. Аналогичные изменения происходят и в других популяциях.

Эти закономерности позволили выделить несколько новых на-

Лактулоза (Дюфалак) в норме начинает ферментироваться в терминальном отделе тонкой кишки и обеспечивает нормальную микрофлору энергосубстратом на всем протяжении толстой кишки.

цессы формирования и прогрессирования МС, тесно связаны с составом и функциональной активностью нормальной микрофлоры кишечника. Знания о роли нормофлоры желудочно-кишечного тракта человека постоянно уточняются в направлении как расширения спектра достоверно доказанных функций, так и за счет получения новых данных о ее функциях и свойствах.

Современные технологии позволяют изучать микробные взаимодей-



правлений изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и, соответственно, новых направлений так называемой естественной терапии – пробиотиками и пребиотиками. К ним относятся лечение хронических воспалительных процессов, в особенности среди взрослых лиц старшей возрастной группы, метаболических нарушений, аллергии (наибольшее значение у детей) и инфекции (все возрастные группы) [48, 49, 50, 51].

Значение пребиотической терапии в профилактике коррекции метаболических нарушений

Одним из актуальнейших направлений целенаправленного полезного для человека воздействия на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта является применение пребиотиков. Концепция пребиотической терапии является сравнительно молодой, но с момента появления она уже претерпела ряд изменений [52]. Так, М.В. Roberfroid (2007) дополнил формулировку, предложенную G.R. Gibson (1995), определив пребиотики как избирательно ферментируемые ингредиенты пищи, специфически меняющие состав и/или активность желудочно-кишечной микрофлоры, что ведет к улучшению самочувствия и здоровья человека [53].

В соответствии с существующими критериями к пребиотикам могут быть отнесены вещества, обладающие устойчивостью к желудочно-кишечному соку, не перевариваемые ферментами желудочно-кишечного тракта и не всасывающиеся в нем, а также ферментируемые ферментными системами нормальной микрофлоры и избирательно стимулирующие ее размножение и/или меняющие ее функциональную активность, вследствие чего отмечается улучшение самочувствия и состояния здоровья человека [52, 54, 55].

Типичными пребиотиками являются углеводы, например олигосахариды, но не только они. Большинство форм пребиотиков классифицируются как растворимые пище-

вые волокна. С точки зрения двух принципиально важных моментов – специфической ферментации только бактериальным пулом и изменения активности/численности строго определенных полезных популяций микроорганизмов (преимущественно бифидобактерий) – собственно пребиотиками должны считаться фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Другие олигосахариды, не являясь пребиотиками, могут давать дополнительные преимущества, но при этом минимально утилизироваться полезной микрофлорой. По мнению М.В. Roberfroid (2007), в наибольшей степени существующим критериям пребиотиков удовлетворяют инулин, трансгалактоолигосахариды (ТГОС) и лактулоза.

Так, исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали устойчивость инулина к соляной кислоте желудочного сока и пищеварительным ферментам желудочно-кишечного тракта человека [56]. Вместе с тем не вызывает сомнений бактериальная ферментация инулина и стимулирующее влияние на рост бифидофлоры [57, 58, 59].

В меньшей степени критериям пребиотика соответствуют ТГОС. Несмотря на отсутствие достаточных данных об устойчивости ТГОС к пищеварительным ферментам, они достигают толстой кишки в неизменном состоянии в достаточном количестве для достижения пребиотического эффекта [60]. В исследованиях I.R. Rowland и R. Tanaka (1993) на гнотобионтах, которым после инокуляции фекальной микрофлоры человека назначали ТГОС-содержащую диету, показано достоверное увеличение популяции бифидо- и лактобактерий при существенном снижении численности популяции энтеробактерий [61].

Аналогичный стимулирующий эффект был подтвержден в исследованиях на взрослых добровольцах, получавших препараты, содержащие ТГОС [62, 63], и у новорожденных, получавших искусственную питательную смесь, обо-

гащенную комплексом олигосахаридов [64, 65]. Помимо стимулирующего влияния на бифидобактерии и лактобактерии [66], установлено подавляющее действие ТГОС на популяции бактериоидов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так как во главу угла концепции пребиотической терапии поставлено стимулирующее влияние преимущественно на микрофлору

Лактулоза (Дюфалак) обладает более широким спектром прямых эффектов – оказывает пребиотическое действие, послабляющее, антитоксическое, связанное с изменением метаболизма азота/аммиака.

толстой кишки, а именно популяцию бифидобактерий и в меньшей степени лактобактерий, то основное внимание исследователей уделяется именно оценке видового состава и численности этих популяций микроорганизмов.

Вместе с тем расширенное трактование термина «пребиотик» свойственно не только отечественным исследователям, но и зарубежным. Принципиально важным практикующие специалисты считают не полное соответствие той или иной биологически активной субстанции или конкретного препарата термину, а наличие документированных так называемых пребиотических эффектов.

В связи с этим в качестве не пребиотиков, но веществ, обладающих пребиотической активностью, рассматриваются глюкоолигосахариды, изомальтоолигосахариды, лактосахароза, полидекстроза, соеполигосахариды, ксилоолигосахариды, олигодекстраны, глюконовая кислота, гентиоолигосахариды, пектиновые олигосахариды, маннаноолигосахариды, лактоза, глютамин, богатые гемицеллюлозой субстраты, неусваиваемая клетчатка и ее дериваты, олигосахари-



ды мелибозы (галактоза + глюкоза), производные лактоферрина и N-ацетилхитоолигосахариды, арабиноксилан, агароолигосахариды, циклодекстрины, рафиноза, стахиоза и др.

Активность ферментации бактериями того или иного пребиотика зависит не только от родовой принадлежности микроорганизма, но и от вида. Спектр «активности» инулина и лактулозы во многом совпадает, но имеются и некоторые различия. Кроме бифидобактерий и лактобацилл оба пребиотика ферментируются рядом видов *Bacteroides*, *Enterococcus* и *Clostridium*. Однако лактулозу способны усваивать еще и *Eubacterium lentum*, *Escherichia coli* с нормаль-

Следует отметить, что даже в рамках имеющихся лекарственных препаратов лактулозы существуют различия. Так, наиболее оптимальным лактулозо-содержащим препаратом является Дюфалак («Аббот-продакс»), который, с одной стороны, содержит максимальное количество активного вещества и, с другой стороны, имеет минимальное количество примесей в виде других сахаров и биологических добавок. Такой состав позволяет использовать Дюфалак как препарат лактулозы у пациентов с метаболическими нарушениями, компенсированным сахарным диабетом и др.

Пребиотики оказывают дозозависимый эффект, рекомендованная пребиотическая доза не одинакова для лактулозы и инулина. Для лактулозы она составляет от 5 до 10 мл раствора, содержащего 66,7% лактулозы (Дюфалака) (т.е. 3–7 г сухого вещества), в сутки; для инулина – минимум 4 г, а обычно рекомендуют не менее 10 г сухого вещества; для олигофруктозы – 5 г. В исследованиях на добровольцах существенный рост численности бифидобактерий был отмечен при назначении инулина или олигофруктозы в дозе 15 г в сутки. Эффекты, связанные со снижением уровня холестерина, изменением соотношения липидных фракций, отчетливо проявляются при назначении инулина и олигофруктозы в дозе более 8–10 г в сутки в течение 2–8 недель.

Инулин практически не ферментируется в желудке и тонкой кишке. В этих отделах расщепляется не более 8–10% принятой дозы инулина. Основной процесс микробного метаболизма этого пребиотика происходит в толстой кишке. Чем длиннее цепочка инулина, тем дистальнее завершается его полное переваривание. Лактулоза (Дюфалак) в норме начинает ферментироваться в терминальном отделе тонкой кишки и обеспечивает нормальную микрофлору энергосубстратом на всем протяжении толстой кишки.

Прямые эффекты пребиотиков также различаются. Для инулина характерно собственно пребиоти-

ческое действие, а в высоких дозах, особенно при применении длинноцепочечного инулина, – отсроченное антитоксическое. Лактулоза (Дюфалак) обладает более широким спектром прямых эффектов – пребиотическое действие, послабляющее, антиоксическое, связанное с изменением метаболизма азота/аммиака. Каскад вторичных эффектов во многом зависит от дозы препарата, длительности его применения и характера микробиологических изменений, развивающихся в тонкой и толстой кишке.

Таким образом, не вызывает сомнений наличие тесной взаимосвязи между широким спектром инфекционных заболеваний и метаболическими нарушениями, развивающимися как вследствие самой инфекции, так и связанными с применением противомикробных препаратов для их лечения.

При этом как один из перспективных факторов сохранения здоровья человека рассматривается нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта, способная не только предупреждать развитие метаболических нарушений, но и устранять последствия негативного влияния на обменные процессы различных патогенных агентов (от токсинов, лекарственных препаратов до инфекционных агентов). Важнейшим направлением современной профилактической и лечебной медицины является применение пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное прямое положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболическое действие, антиканцерогенное, иммуностимулирующее, антиоксическое и др.). Доступные для широкого применения пребиотики нельзя напрямую сравнивать с точки зрения «лучший – худший», отличия в свойствах позволяют выбирать оптимальные разовые, суточные и курсовые дозы препаратов, обеспечивая достижение наиболее желательных целевых эффектов. ☺

Важнейшим направлением современной профилактической и лечебной медицины является применение пребиотиков, обеспечивающих безопасное и эффективное прямое положительное воздействие на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и каскад вторичных благоприятных для человека эффектов (метаболическое действие, антиканцерогенное, иммуностимулирующее, антиоксическое и др.).

ной ферментативной активностью, а также большее число видов *Clostridium* [67].

Некоторые дрожжеподобные организмы способны расщеплять инулин, но из почти шестисот (590) видов дрожжей клинически значимыми являются только 13, и лишь 5 из них способны утилизировать инулин (*Cryptococcus laurentii*, *Filobasidium neoformans*, *Kluyveromyces marxianus*, *Rhodotroula mucilaginis*) [68].

Литература
→ с. 92



Дюфалак® – мягкое слабительное для детей и взрослых

- Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- Способствует росту собственной полезной микрофлоры кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



Регистрационное удостоверение
П/Н № 011717/02

Дюфалак® (лактоза)

Регистрационное удостоверение П N011717/02. Сироп, прозрачная вязкая жидкость от бесцветной до светло-желтой с коричневатым оттенком цвета. Показания к применению: Запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинских целях, печеночная энцефалопатия; лечение и профилактика печеночной комы или прекомы. Противопоказания: галактоземия, кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к активному компоненту или фруктозе, галактозе, лактозе, с осторожностью при сахарном диабете. Побочное действие: В первые дни приема лактолозы возможно появление метеоризма. Обычно это проходит через два дня. При передозировке могут наблюдаться боли в области живота и диарея, что требует коррекции дозы. В случае применения повышенных доз в течении длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента вследствие диареи может развиться электролитного баланса. Способ применения и дозы: при лечении запоров, при размягчении стула: взрослые: начальная доза: 15-45 мл, поддерживающая: 10-25 мл, дети 7-14 лет: начальная доза 15 мл, поддерживающая 10 мл, дети 3-6 лет начальная доза: 5-10 мл, поддерживающая 5-10 мл, дети до 3 лет: начальная доза 5 мл, поддерживающая доза 5 мл. При лечении печеночной комы и прекомы: Начальная доза 3 раза в день по 30-45 мл, затем переходят на индивидуально подобранную дозу.

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411 6911, факс: (495) 411 6910

www.gastrosite.ru
www.abbott-products.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

IX научно-практическая конференция

«Актуальные проблемы гастроэнтерологии»

8 июня 2011 года, Москва

Центральный Дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16

Организаторы конференции:

- ФГУ УНМЦ УД Президента России
- Группа компаний «Медфорум»

Участие в конференции для врачей бесплатное

В программе конференции:

- Язвенная болезнь
- Хронический панкреатит
- Заболевания печени
- Запор: диагностика, лечение
- Воспалительные заболевания кишечника
- Дисбактериоз кишечника
- Хронические гастриты – современные алгоритмы лечения
- Применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога
- Синдром раздраженного кишечника: диагностика, профилактика, лечение
- Гепатопротекторы – эффективная фармакотерапия

По вопросам спонсорской поддержки и участия в выставочной экспозиции просьба обращаться по тел./факсу: (495)234-07-34

E-mail: exmed@webmed.ru

Технический организатор выставки:



Информационные спонсоры:

СОВРЕМЕННАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Гастроэнтерология

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФЕДЕРАЛЬНОГО РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ВРАЧЕЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Поликлиника
Профессиональный журнал для руководителей
и врачей всех специальностей ЛПУ России

CONSILIUM
MEDICUM

Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы

Д.м.н., проф. О.Н. МИНУШКИН,
д.м.н. Л.В. МАСЛОВСКИЙ, О.Ю. ТЕПЛУХИНА

В настоящее время принято положение о проведении длительной (постоянной) поддерживающей терапии ГЭРБ. Это связано с тем, что у подавляющего большинства больных как эрозивной, так и неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) в течение года после курсового лечения возникает рецидив заболевания. К.С. Trimble и соавт. наблюдали 70 пациентов с гиперчувствительным пищеводом и 58 больных с избыточным рефлюксом в течение 4,4 и 6,5 лет соответственно. К концу периода наблюдения у 87% и 79% больных в каждой из групп сохранялась симптоматика (по данным рН-метрии) и пациенты продолжали использовать медикаменты. Только 6 человек в каждой из групп избавились от изжоги и не принимали лекарств [20]. Наблюдение за 105 пациентами с эрозивным эзофагитом (1-я и 2-я степень) в течение 5,5 лет, не получавшими терапии, в 10,5% показало прогрессирование заболевания в более тяжелые формы, в 60% – отсутствие динамики клинической и эндоскопической картины, самоизлечение – в 29,5% случаев. К факторам прогрессирования заболевания были отнесены: возраст, женский пол, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, отсутствие атрофического гастрита и НР-инфекции. По мнению авторов, наличие факторов риска у больных с рефлюкс-эзофагитом 1-й и 2-й степени является основанием для проведения актив-

Существует множество публикаций, посвященных различным аспектам лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). При этом некоторые вопросы терапии ГЭРБ до сих пор остаются спорными. В статье описываются различные схемы лечения заболевания и группы препаратов, используемых в терапии ГЭРБ, обсуждается длительность поддерживающей терапии.

ной терапии [15]. Динамическое наблюдение за 28 больными с рефлюкс-эзофагитом 2–3-й степени, 17 пациентами с НЭРБ с патологическим рефлюксом (по данным рН-метрии) и 32 больными с нормальными результатами обследования, но частой изжогой в течение 3–4,5 лет показало, что 61% пациентов к концу периода наблюдения нуждались в проведении кислотосупрессивной терапии. К факторам, обуславливающим необходимость проведения такой терапии, были отнесены: наличие эзофагита при исходной эндоскопии, патологический рефлюкс (по данным рН-метрии), возраст, увеличенный индекс массы тела [16]. Изучение течения ГЭРБ у 2306 пациентов, получавших различную антисекреторную терапию в течение 20 лет, показало отсутствие динамики в 67%, улучшение в 21% и ухудшение в 11% случаев. Использование в лечении антагонистов H₂-рецепторов гистамина и ингибиторов протонной помпы привело к улучшению состояния слизистой пищевода и было

признано эффективным и безопасным [19]. В ходе исследования большой когорты населения, проводившегося в течение 5 лет в Дании, исходно частота симптомов ГЭРБ отмечалась у 22%, разрешение симптомов наблюдали в 43% случаев (10% этих больных получали ингибиторы протонной помпы). Эти данные показали, что у большинства пациентов симптоматика ГЭРБ сохраняется в течение 5 лет [12].

Собственные наблюдения за 60 больными эрозивным эзофагитом в течение 12 месяцев после эффективного курсового лечения показали, что 82% больных продемонстрировали возврат к исходной степени эзофагита по данным эндоскопии, а клинический рецидив наблюдали в 100% случаев уже в первые 6 месяцев (табл. 1).

Приведенные данные говорят о том, что большинство больных нуждается в поддерживающей терапии. Выбор конкретного варианта зависит от формы ГЭРБ (эрозивная или неэрозивная), степени рефлюкс-эзофагита, те-



Таблица 1. Результаты эндоскопического наблюдения больных эрозивным эзофагитом после получения ремиссии

Сроки наблюдения	Исходная степень рефлюкс-эзофагита до курсового лечения			
	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 26)	3-я группа (n = 12)	4-я группа (n = 5)
Первые 6 месяцев	6 (35%)	15 (57%)	10 (83%)	5 (100%)
Вторые 6 месяцев	9 (52,8%)	24 (92,3%)	11 (91,7%)	–

чения заболевания и ряда других факторов.

Считается, что течение НЭРБ благоприятное и непрогрессирующее [24]. При наблюдении за 33 симптоматическими больными НЭРБ с патологическим рефлюксом, получавшими лечение антацидами и/или прокинетики в течение 3–6 месяцев, по данным рН-метрии оказалось, что у 19 пациентов сохранились симптомы, из них у 5 человек появились эрозии в пищеводе. Остальные 14 пациентов прекратили лечение и не испытывали никаких симптомов в течение 6 месяцев наблюдения. Различий в исходных данных рН-метрии у больных этих групп не было. Авторы заключили, что у части больных НЭРБ переходит в эрозивную форму ГЭРБ [17]. В другом исследовании, при наблюдении за больными ГЭРБ в течение 35 месяцев, 143 из 304 больных (47%) не имели симптомов, у 53% симптомы сохранялись. Среди пациентов, получавших ИПП в период наблюдения (n = 52), эрозии не обнаруживались в 58% случаев, прогрессирование НЭРБ в эрозивную форму составило 9%, пищевод Барретта (ПБ) выявлен у 2 больных с НЭРБ, а у 2 из 6 пациентов с исходно диагностированным ПБ повторного морфологического подтверждения диагноза получено не было. Авторы сделали заключение о том, что ГЭРБ является нестабильным заболеванием, но в большинстве случаев она регрессирует [8].

Собственные наблюдения за больными НЭРБ в течение 9 лет показали, что развитие неэрозивной формы заболевания в эрозивную у 8,9% пациентов произошло в среднем через

5 лет. Попытка проследить динамику эрозивного эзофагита была unsuccessful в связи с тем, что степень эрозивных изменений не фиксировалась в заключениях эндоскопического исследования. При первичной ЭГДС у больных эрозивным эзофагитом в 19,5% случаев наблюдалась неэрозивная форма ГЭРБ. При подобном подходе к оценке течения ГЭРБ количество больных с трансформацией из неэрозивной в эрозивную форму увеличивается до 19,5% [2]. Проведение регрессионного анализа показало, что достоверными факторами риска трансформации НЭРБ в эрозивный эзофагит являлись: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (ОШ 3,65; 95-процентный ДИ 1,46–9,12; p = 0,002), эрозивный антральный гастрит (ОШ 4,0; 95-процентный ДИ 2,04–7,88; p = 0,000), эрозивный бульбит (ОШ 3,04; 95-процентный ДИ 1,52–6,07; p = 0,009), прием НПВП (ОШ 0,36; 95-процентный ДИ 0,16–0,82; p = 0,000). С учетом представленных данных можно считать, что только у некоторой части больных НЭРБ течение заболевания является доброкачественным и не прогрессирующим. Этой группе пациентов может быть назначен такой вариант поддерживающего лечения, как «терапия по требованию». При наличии факторов риска такие пациенты требуют более активного наблюдения и лечения.

Рекомендации по выбору группы препаратов

Препараты группы антацидов, блокаторов H₂-рецепторов гистамина, прокинетики, ингибиторов протонной помпы (ИПП)

достаточно разнородны. Так, рекомендации Генвальской конференции опираются на степень выраженности эзофагита: при НЭРБ терапия может быть начата с прокинетики или H₂-блокаторов, при 1-й и 2-й степени должны использоваться терапевтические дозы ИПП в течение 1–2 недель, при эзофагите 3-й и 4-й степени необходимо назначение стандартных или удвоенных доз в течение 8 недель. Поддерживающая терапия проводится в зависимости от эффективности курсовой терапии – так, при НЭРБ и 1-й и 2-й степени эзофагита рекомендовано поэтапно снижающееся лечение (step-down therapy): стандартные дозы ИПП – половинные дозы ИПП – стандартные дозы прокинетики или H₂-блокаторов секреции. В дальнейшем рекомендуется продолжать тот вид лечения или использовать ту дозу препаратов, которые позволяют контролировать симптомы. При эзофагитах 3-й и 4-й степени поддерживающее лечение продолжают в тех же дозах, что и курсовое [11].

В.Т. Ивашкин и соавт. в лечении НЭРБ рекомендуют при редко возникающей и непродолжительной изжоге, отсутствии в анамнезе эрозивного эзофагита прием ИПП по требованию, т.е. при возникновении жалоб. Например, Париет 10 мг 1–2 раза в неделю, но не реже 1 раза в течение 4 недель. Однако если у пациентов имеется ожирение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы или изжога более 3 раз в неделю, следует назначать постоянный прием ИПП в течение 4 недель. В дальнейшем поддерживающая терапия не проводится. В том случае, если в анамне-



зе пациента имеется указание на наличие эрозивного эзофагита не выше 1-й степени, следует назначать ИПП в полной дозе в течение 4 недель; поддерживающая терапия не проводится. При ГЭРБ 1-й степени после курса ИПП в полной дозе в течение 4 недель переходят к поддерживающей терапии ИПП в половинной дозе в режиме «по требованию» (1–2 раза в неделю) в течение 6–24 недель. При обнаружении при ЭГДС множественных эрозий в пищеводе проводится терапия ИПП в полной дозе в течение 8–12 недель, а затем переходят к поддерживающей терапии ИПП в полной дозе ежедневно в течение 24 недель с эндоскопическим контролем [1].

Таким образом, существуют определенные разногласия в том, как лечить больных НЭРБ, какие группы препаратов использовать, как долго проводить поддерживающую терапию. Результаты многоцентрового исследования эффективности Маалокса (алгелдрат + магнезия гидроксид) в терапии НЭРБ, проведенного в РФ, показали, что курсовое лечение больных с продолжительностью заболевания до 12 месяцев является высокоэффективным. Последующий курс 8-недельной поддерживающей терапии половинными дозами Маалокса также показал высокую эффективность – исчезновение симптомов или значительное улучшение наблюдали в 96,7% случаев. Эти результаты позволяют рекомендовать проведение поддерживающей терапии Маалоксом тем пациентам, которые ответили на курсовое лечение [3]. В настоящее время в зарубежных рекомендациях использование антацидов рекомендуется в качестве терапии первой линии в лечении изжоги [21, 23].

Американская гастроэнтерологическая ассоциация в 2002 г. на основании обзора данных контролируемых рандомизированных клинических испытаний и консенсуса ведущих специалистов в области ГЭРБ предложи-

ла свои рекомендации по обследованию и лечению. Так, при впервые выявленной неэрозивной (симптоматической) форме ГЭРБ безрецептурные препараты (антациды, альгинаты, H₂-блокаторы и их комбинации) могут быть использованы в качестве курсовой (первичной) и поддерживающей терапии (при их эффективности). При эрозивных формах рекомендуется использовать ИПП в стандартной или удвоенной дозе в зависимости от эффективности лечения, с последующим переходом на терапию стандартными дозами [18]. Аналогичные рекомендации приняты и Российской гастроэнтерологической ассоциацией.

Какой должна быть продолжительность курсовой терапии ГЭРБ?

Продолжительность начальной или курсовой терапии ингибиторами протонной помпы больных ГЭРБ согласно современным рекомендациям составляет 4–8 недель, после чего, при полном разрешении симптомов, рекомендуется одномоментное или постепенное (step-down) прекращение лечения при неэрозивной форме и продолжение терапии ИПП в минимально эффективной дозе при эрозивном эзофагите [14, 23]. С другой стороны, было показано, что полная регрессия ультраструктурных изменений слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наступает лишь через 3–6 месяцев лечения омепразолом в дозе 40 мг в сутки независимо от формы заболевания (эрозивная или неэрозивная) [9]. Терапия омепразолом в дозе 40 мг/сут приводила к исчезновению нарушений межклеточных контактов между эпителиоцитами пищевода через 3 месяца в 86,7%, через 6 месяцев – в 93% случаев [10]. Нами было выполнено исследование для оценки влияния продолжительности курсовой терапии омепразолом (Омез) в дозе 40 мг на эффективность поддерживающего лече-

ния. В первой группе (20 больных) курсовое лечение Омезом в дозе 20 мг 2 раза в сутки проводилось в течение 1 месяца – этот срок был достаточным для достижения клинко-эндоскопической ремиссии у всех пациентов. Вторая группа (32 больных) аналогичное лечение получала в течение 3 месяцев. Впоследствии пациентам проводилась поддерживающая терапия Омезом в дозе 20 мг через день в течение 9 месяцев. Сравнивали количество больных с рецидивом заболевания в каждой из групп. Контрольные эндоскопические исследования проводили каждые 3 месяца. Для исключения больных функциональной изжогой при неэрозивной рефлюксной болезни проводилось суточное рН-мониторирование. Результаты ЭГДС показали, что рецидивов эрозивного эзофагита не было, при этом частота клинических рецидивов на фоне поддерживающей терапии Омезом в дозе 20 мг через день после месячного курса была в 3 раза выше, чем после 3-месячного курса, и составила 30% и 9,4% соответственно. Это свидетельствует о том, что увеличение продолжительности курсовой терапии приводит к уменьшению частоты рецидивов во время поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0-й и 1-й степени. Продолжительность курсового лечения должна составлять 3 и более месяцев, что приводит к более полному восстановлению структуры слизистой и более стабильной ремиссии на фоне меньших доз ИПП [4].

Какую схему проведения поддерживающей терапии избрать?

Предлагаются различные схемы поддерживающей терапии: постоянный прием препарата в двойной, полной или половинной дозе ежедневно или через день, прием в режиме «по требованию», интермиттирующая терапия (проведение полных курсов при рецидиве симптомов), «терапия выходного дня», поэтапно снижа-

гастроэнтерология



ющаяся терапия (переход от использования ИПП к регулярному приему блокаторов гистаминовых рецепторов или прокинетиков с антацидами). Рекомендации по выбору той или иной схемы носят достаточно общий характер, определяющими выбор критериями являются: исходная степень рефлюкс-эзофагита, объем начальной терапии, необходимой для заживления эрозий и/или купирования симптомов, и их рецидив.

Результаты собственных исследований по сравнению эффективности различных вариантов поддерживающей терапии показали, что использование Омеза в дозе 20 мг ежедневно позволяет сохранить клиническую ремиссию в 80% случаев, при приеме через день – в 70%, а эндоскопическую ремиссию – в 100% случаев у больных с ГЭРБ 0-й и 1-й степени. Режим приема Омеза «по требованию» может применяться у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (ГЭРБ 0-й степени) до появления изжоги с частотой более 2 раз в неделю, после чего лечение должно быть усилено. Применение Омеза в режиме «выходного дня» у больных ГЭРБ 0-й и 1-й степени было малоэффективным. Фармакоэкономическая оценка показала, что для проведения поддерживающей терапии эрозивных эзофагитов можно рекомендовать прием Омеза 20 мг через день, который, при одинаковой эффективности с ежедневным приемом Омеза 20 мг, является менее затратным (на 17,2% дешевле) [5].

Какой ингибитор протонной помпы выбрать?

В последних рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (2010) утверждается, что существенных **отличий в эффективности** имеющихся ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол) **нет**. При неэффективности того или иного препарата оправданной тактикой лечения является увеличение дозы препарата

[14]. По этой причине выбор препарата должен основываться на данных анамнеза о развитии побочных эффектов, наличии сопутствующей патологии и пр. В то же время, по данным отечественной литературы, некоторые гастроэнтерологи рекомендуют при лечении ГЭРБ использовать рабепразол [7]. Собственные наблюдения применения Нексиума, Париета и Омеза в терапии больных ГЭРБ не продемонстрировали отличий в их эффективности. Поскольку препарат Омез характеризуется оптимальным соотношением «цена/качество», мы считаем, что его можно рекомендовать в качестве препарата выбора. При неэффективности Омеза (что бывает крайне редко) можно перейти к ИПП следующих поколений. Использование дешевых генериков омепразола может быть причиной неэффективности лечения. В недавнем исследовании (В.Д. Пасечников и соавт., 2010) было показано, что применение Омеза в дозе 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 7 дней привело к достоверному снижению кислотообразующей функции желудка, что, в свою очередь, стало причиной уменьшения показателей кислотной экспозиции в пищеводе у больных ГЭРБ. Использование других (отечественных) генериков омепразола не приводило к достоверно значимому изменению кислотообразования в желудке и, соответственно, к снижению кислотной экспозиции в пищеводе [8].

В заключение хотелось бы отметить еще одно обстоятельство. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации предлагают использовать эндоскопию только при наличии симптомов тревоги, для диагностики осложнений и при неэффективности терапии ГЭРБ, в то время как для диагностики собственно ГЭРБ рекомендуется использовать клинические проявления заболевания. Как было показано выше, тактика проведения поддерживающей терапии больных ГЭРБ, особенно в начальном

периоде, назначается в зависимости от формы заболевания (эрозивная или неэрозивная). По этой причине проведение эндоскопического исследования до начала терапии нам представляется необходимым, так как именно ЭГДС позволяет определить форму ГЭРБ у больного. В первоначальном лечении НЭРБ могут быть использованы антациды (Маалокс, Гавискон), прокинетики (Ганатон). При их эффективности возможно проведение успешного поддерживающего лечения данными препаратами. При отсутствии эффекта лечения или недостаточной его эффективности могут быть использованы ИПП. При проведении поддерживающей терапии ИПП у подобных больных может быть использован режим «по требованию». Терапия эрозивных форм исходно требует назначения ИПП, сроки курсового лечения должны составлять не менее 3 месяцев, после чего пациент должен быть переведен на поддерживающее лечение. Прием препарата должен осуществляться в минимально эффективной дозе. Наиболее эффективными режимами являются прием препарата через день или ежедневно. Режим «по требованию» у больных эрозивным эзофагитом неэффективен.

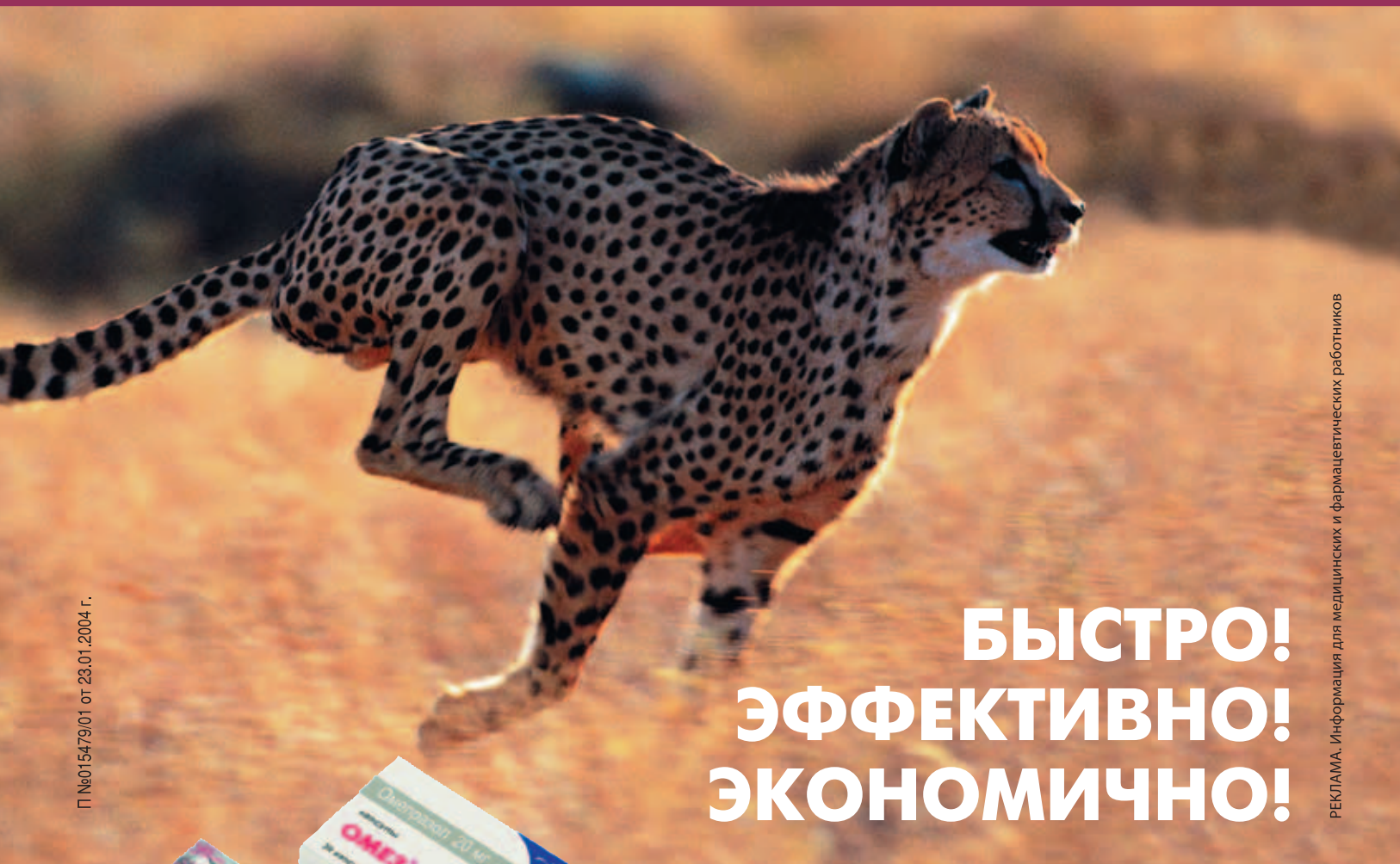
Таким образом, в поддерживающей терапии ГЭРБ к настоящему времени вопрос о необходимости перманентного лечения решен окончательно. Продолжается разработка вариантов лечения. Специалисты начинают отказываться от монотерапии ИПП, признавая эффективность лечения также другими препаратами группы блокаторов секреции и антацидами (для определенных групп больных). Это закономерно, потому что ГЭРБ – заболевание неоднородное, встречается как прогрессирующий, так и регрессирующий вариант течения. Установленная неоднородность болезни требует различных подходов к лечению. Для более точного понимания механизмов заболевания необходимо продолжать исследования. ☺

Литература
→ с. 93



ОМЕЗ®

Омепразол



БЫСТРО! ЭФФЕКТИВНО! ЭКОНОМИЧНО!

П №015479/01 от 23.01.2004 г.

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников



 DR. REDDY'S

Представительство в России:
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;
тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908;
www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

- Омез® – омепразол №1 в России
- Угнетает секрецию соляной кислоты в ответ на все известные стимулы
- Быстро устраняет клинические симптомы
- Высокоэффективен в эрадикационной терапии, лечении и профилактике ГЭРБ и НПВП-гастропатий

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект Hi+Med – высокие технологии в медицине.
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг группы компаний «МЕДФОРУМ»!



Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы

Д.м.н., проф. О.Н. МИНУШКИН¹, д.м.н., проф. М.Д. АРДАТСКАЯ¹,
к.м.н. Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА¹, В.В. БАЛЫКИНА¹, Л.В. БАРКАЛОВА¹,
к.ф.н. И.В. ВОСКОБОЙНИКОВА², Т.С. ШИНДИНА¹

¹ ФГУ
«Учебно-научный
медицинский
центр» Управления
делами
Президента РФ

² ЗАО «ФПК
ФармВИЛАР»

Запорами называют задержку опорожнения кишечника более чем на 48 часов, сопровождающуюся ощущением неполного опорожнения кишечника с отхождением малого количества (менее 35 г) кала повышенной твердости.

Функциональными называют запоры, не связанные с известными генетическими, структурными и органическими изменениями кишечника.

Международной группой экспертов разработаны критерии функционального запора (Римские критерии III, 2006 г.). Так, функциональным считается запор, если:

- его симптомы появились по меньшей мере за 6 месяцев и сохраняются на протяжении 3 последних месяцев до диагностики;
- отсутствуют достаточные критерии для диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК);
- самостоятельно стул редко возникает без использования слабительных средств.

Диагностические критерии функционального запора должны включать 2 или более симптомов из нижеперечисленных, которые отмечаются по крайней мере в 25% дефекаций:

- натуживание;
- шероховатый или твердый стул;
- ощущение аноректальной обструкции (блокады) во время дефекации;
- необходимость мануальных приемов для облегчения эвакуации кала;

В статье анализируются причины возникновения запоров, этапы диагностического поиска, препараты, применяемые при этом заболевании. Подробно рассматривается отечественный препарат Экспортал (международное непатентованное название лактитол), который относится к группе осмотических слабительных. В ходе клинических исследований в группе из 30 больных пожилого и старческого возраста (от 65 до 81 года) с хроническими функциональными запорами была оценена эффективность, безопасность и переносимость этого препарата. Выяснилось, что Экспортал имеет более высокую клиническую эффективность в лечении хронических запоров по сравнению с Форлаксом.

– менее трех дефекаций в неделю с выделением малого количества кала (масса стула менее 35 г/день). Согласно принятой классификации запоры различаются:

- по течению (острый и хронический);
- по механизмам развития:
 - преимущественное нарушение эвакуации (механическая обструкция, аномалия);
 - преимущественное нарушение моторики (с преобладанием гипокинезии, гиперкинезии, смешанная форма) – кологенные;
 - расстройство рефлекса дефекации со стороны прямой кишки – проктогенные;
 - по стадии течения (компенсированный, субкомпенсированный (стул 1 раз в 10 дней), декомпенсированный).

Острый запор развивается при непроходимости толстой кишки (обтурационный или странгуля-

ционный илеус). Кроме задержки стула, в этом случае наблюдается задержка отхождения газов, появляются метеоризм, коликообразные боли нарастающего характера, рвота, возможны коллапс, симптомы общей интоксикации. Лечение хирургическое. При аномалиях развития кишечника также требуется хирургическое вмешательство.

Значительно чаще встречается хронический запор, к развитию которого приводят разнообразные причины (табл. 1), которые необходимо учитывать при выборе лечения.

Нередко при диагностике запоров врачи применяют упрощенный подход. При этом нежелание уточнить механизм развития запора приводит к потере времени, закреплению рефлекторных связей, развитию вторичных изменений со стороны кишки и «фикса-



Таблица 1. Причины возникновения запоров

Алиментарные (длительная ограничительная диета)
Нейрогенные (первичная дискинезия кишечника вследствие подавления физиологических позывов на дефекацию, психическое перенапряжение, недостаток гигиенических навыков и т.д.)
Рефлекторные (при патологии функционально связанных с кишкой органов пищеварения – желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря и протоков, поджелудочной железы)
Психогенные
Гиподинамия
Проктогенные (патология аноректальной области)
Механические (препятствия на пути кала: воспалительные спайки, опухоли, лимфатические узлы, долихосигма) и аномалии развития ТК (врожденный мегаколон, подвижная слепая кишка, подвижная сигма, спланхоптоз)
Воспалительные
Токсические (свинец, ртуть, таллий, никотин, чай, какао)
Эндокринные (гиперпаратиреозидизм, микседема, аддисонова болезнь, гипопитарные расстройства, сахарный диабет, климакс, феохромоцитомы, запоры беременных)
Медикаментозные (релаксанты, ганглиоблокаторы, периферические холинолитики, наркотики, противосудорожные, антациды, мочегонные, барбитураты, раздражающие слабительные, препараты железа)
Застойные (при сердечной недостаточности по правому желудочку, при почечной недостаточности, при патологии печени с портальной гипертензией)

ции ситуации» в целом, т.е. переходу функциональной патологии в органическую.

Следует отметить, что при диагностическом обследовании особое внимание нужно уделять тщательной оценке кишечной симптоматики и обстоятельств, способствующих развитию запора [3]. Использование специальных методов исследования требуется только у некоторых больных.

Разработана программа обследования пациентов, включающая определенные диагностические мероприятия на различных этапах поиска (табл. 2), которая позволяет получить ответ на основной вопрос – вызван ли запор заболеванием или является функциональным расстройством.

Лечение функциональных запоров

Необходимым условием лечения хронического запора являются диетические мероприятия в зависимости от типа моторно-эвакуаторных нарушений кишечника. Так, при гипомоторике рацион строится по типу «шлаковой нагрузки» (овощи, фрукты,

ягоды – преимущественно сырые, не менее 200 г/сутки). При гипомоторике (спастической дискинезии) питание более щадящее: овощи в отварном виде, растительные жиры.

При этом важной составляющей лечения является соблюдение питьевого режима (не менее 1,5–2 л /день).

Большое значение в комплексе мероприятий по устранению запора имеет физическая нагрузка и устранение негативных лекарственных воздействий. Лекарственная терапия включает использование препаратов, влияющих на моторику толстой кишки, и слабительные средства. Применение препаратов, влияющих на моторику, обусловлено патофизиологическими механизмами, лежащими в основе первичных моторных расстройств толстой кишки. Для замедления пропульсивной активности кишки используют спазмолитики, М-холиноблокаторы, опиаты, блокаторы кальциевых каналов и др.

При гипомоторной дискинезии применяются препараты, уси-

ливающие перистальтику: метоклопрамид, антагонист 5-НТ4-рецепторов тегасерод, показавший высокую эффективность, регулятор моторики тримебутин (Дебридат) – стимулятор всех видов опиатных рецепторов. У лиц молодого и среднего возраста может быть использован комбинированный препарат Метеоспазмил (альверин + симетикон) курсом по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 недель. По нашим данным, восстановление моторики и купирование запора зарегистрировано у 67% больных.

При спастической (гипермоторной) дискинезии используются миотропные спазмолитики:

- донаторы оксида азота;
- ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа;
- блокаторы кальциевых каналов частично избирательного действия – пинаверия бромид (Дицетел) и отилония бромид (Спазмомен);

– блокаторы периферических серотониновых рецепторов;

– блокаторы натриевых каналов – мебеверин (Дюспаталин).

При неэффективности перечисленных мероприятий ключевым этапом лечения является применение препаратов слабительного действия. Помимо этого, существует ряд абсолютных показаний к применению слабительных: длительный постельный режим; недопустимость повышения внутрибрюшного давления при натуживании (инфаркт миокарда, аневризмы, тромбозы, грыжи, трещины и т.д.); медикаментозные запоры; деменция.

Выделяют следующие группы слабительных препаратов.

1. Увеличивающие объем кишечного содержимого (содержащие растительные гидрофильные волокна: отруби, морская капуста (ламинария), льняное семя, семена подорожника, агар-агар; препараты метилцеллюлозы (Мукофальк 10–15 г/сутки) и др.).

2. Осмотические слабительные (Форлак – полиэтиленгликоль с молекулярной массой 4000, солевые (сульфат магния, сульфат на-



трия, соль карловарская), спирты (сорбитол, маннитол), синтетические дисахариды (лактuloза), лактитол (Экспортал)).

3. Размягчающие фекалии (вазелиновое, касторовое, миндальное и другие масла, парафин).

4. Средства, стимулирующие функцию кишечника (антрагликозиды – ревеня, крушина, препараты сенны; Гутталакс, бисакодил (Дульколак), Агиолак и др.; комбинированные препараты – Кафиол, Калифит, Эндрюс Ливерсолт, Муцидум, Агарол; травяные слабительные сборы в различных комбинациях).

5. Смазывающие (минеральные масла, свечи глицериновые, касторовое масло).

В настоящее время отработаны принципы выбора слабительных средств и тактики лечения, включающие следующие положения.

1. Выбор препарата осуществляется в зависимости от ведущего патологического механизма запора.

2. При сложном механизме расстройства моторики целесообразна комбинация препаратов с разным механизмом действия.

3. В процессе лечения должна осуществляться смена препарата и корректировка дозы (так как либо развивается привыкание, либо повышается чувствительность рецепторов к восприятию двигательных стимулов).

4. В зависимости от эффекта следует изменять ритм приема, дозу слабительных, делать перерывы в лечении.

5. Необходимо учитывать исходное состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания, состояние электролитного баланса), так как применение слабительных может сопровождаться потерей электролитов, нарушением синтеза витаминов группы В и др.

Наиболее часто применяемой группой слабительных препаратов являются осмотические средства. Их действие не нарушает чувствительность рецепторов, более того, при их применении чувствительность рецепторов восстанавливается. Однако

действие препаратов этой группы не однозначно.

Так, спирты с относительно короткой цепью из 3–6 углеродных атомов (сорбитол, маннитол, глицерин) и солевые слабительные действуют на уровне тонкой кишки и способствуют выделению в ее просвет большого количества жидкости, что сопровождается разжижением кала, часто до степени диареи. Кроме того, солевые слабительные действуют быстро (в течение 2 часов), но не пригодны для длительного лечения (выражены нарушения водно-электролитного баланса).

Форлак (макроголь 4000) [2] не всасывается, не метаболизируется, образует дополнительные водородные связи в просвете кишки, благодаря чему увеличивается объем кишечного содержимого, размягчается консистенция, формируется позыв к стулу.

Хорошо зарекомендовали себя препараты синтетического диса-

характерный препарат Экспортал [1, 4] (международное непатентованное название – лактитол), который также относится к группе осмотических слабительных. Действующим веществом является лактитола моногидрат (многоатомный спирт), обеспечивающий быстрый терапевтический эффект при отсутствии побочных явлений (препарат не действует в тонкой кишке), свойственных этой подгруппе препаратов (спирты).

Кроме того, осмотическими свойствами обладают продукты метаболизма лактитола, которые (подобно лактулозе) образуются в толстой кишке под воздействием ферментативного расщепления облигатной флоры с образованием короткоцепочных жирных кислот, углекислого газа и воды. Эти продукты не всасываются и повышают осмотическое давление, увеличивая объем кишечного содержимого за счет увеличе-

Таблица 2. Этапы диагностического поиска при запорах

Этап	Диагностические мероприятия
1-й этап	А. Оценка клинических данных. Б. Рентгенологическое исследование кишечника, которое позволяет оценить анатомическое состояние толстой кишки: а) раздражение; б) нормальное ее строение при функциональных расстройствах; в) установление опухолей, аномалий, изменений, характерных для обструкции
2-й этап	Колоноскопия, биопсия с гистологическим, гистохимическим исследованием биоптата
3-й этап	Специальные методы исследования, позволяющие оценить моторно-эвакуаторную функцию, микробный спектр или содержание летучих жирных кислот (интегральный показатель микробного ценоза), состояние запирающего механизма прямой кишки. Функциональное состояние других органов и отделов желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, вегетативной нервной системы (для женщин – обязательный осмотр гинеколога с целью определения патологии матки)

хариды лактулозы (Дюфалак и др.), которые не всасываются в тонкой кишке и расщепляются с помощью сахаролитической флоры сначала до фруктозы и галактозы, а в конечном итоге до короткоцепочечных (летучих) жирных кислот, что обеспечивает осмотический эффект и способствует увеличению биомассы индигенной флоры.

В настоящее время на российском рынке появился новый оте-

ния биомассы (энергетический эффект летучих жирных кислот) (рис. 1).

Мы оценили эффективность препарата Экспортал у 30 больных пожилого и старческого возраста (от 65 до 81 года) с хроническими функциональными запорами. Длительность запоров до 5 лет наблюдалась у 3 больных, до 10 лет – у 9, до 20 лет – у 11, свыше 20 лет – у 7 пациентов. У всех



Таблица 3. Динамика клинических симптомов у больных с хроническими запорами до и после лечения препаратом Экспортал

Параметры	До лечения (n = 30)*	После лечения		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли
Частота стула менее 3 раз в неделю	30 (100%)	3 (10%)	6 (20%)	21 (70%)
Боли в животе	20 (66,6%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	12 (40%)
Метеоризм	19 (63,3%)	2 (6,6%)	5 (16,7%)	12 (40%)
Урчание	14 (46,7%)	5 (16,7%)	2 (6,6%)	7 (23,4%)
Натуживание при акте дефекации	26 (86,7%)	3 (10%)	7 (23,3%)	16 (53,4%)
Чувство неполного опорожнения кишечника	27 (90%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	19 (63,4%)
Консистенция кала				
Жидкий	–		–	
Кашицеобразный	–		2 (6,7%)	
Полуоформленный	–		6 (20%)	
Оформленный, мягкий	1 (3,3%)		19 (63,3%)	
Крутой/твердый	29 (96,7%)		3 (10%)	
«Карболеновая» проба	69,7 ± 6,9 часа		35,3 ± 5,6 часа	

больных была выявлена сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, органов пищеварения), но на момент включения в исследование препаратов, влияющих на моторику кишечника, они не получали.

Все пациенты до момента включения в исследование принимали различные слабительные с временным нестойким эффектом.

Экспортал назначали по 2 пакетика (или 4 чайных ложки) порошка в день в течение 20 дней. В зависимости от эффективности лечения проводилась коррекция дозы препарата.

Эффект оценивали по динамике клинических проявлений, результатам электрогастроэнтерографии, времени транзита по кишечнику активированного угля – карболеновая проба (в норме транзит составляет 24–48 часов), определяли так-

* К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C2–C6) с изомерами относят уксусную (C2), пропионовую (C3), изомасляную (изоC4), масляную (C4), изовалериановую (изоC5), валериановую (C5), изокапроновую (изоC6) и капроновую (C6) кислоты.

же короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК*) в кале до и после лечения.

Переносимость и безопасность препарата оценивали по дневникам наблюдения, биохимическому профилю крови и общим анализам крови и мочи.

Результаты лечения представлены в таблице 3, из которой видна положительная динамика всех клинических проявлений. При этом хотелось бы отметить, что оформленный стул был отмечен

у 63,3% больных, у остальных пациентов стул стал мягким, полуоформленным; исчезла или значительно уменьшилась необходимость в натуживании у подавляющего большинства больных. У 4 пациентов в первые дни лечения доза препарата была увеличена до 3 пакетиков в сутки. Это повышение было временным до стойкого купирования запора, затем доза сохранилась прежней – 2 пакетика в сутки; у 2 пациентов доза препарата вскоре была снижена до 1 пакетика. Пять пациентов (16,7%) отметили появление метеоризма, который носил временный характер и не потребовал отмены препарата.

Общая эффективность в купировании клинических проявлений составила 84,7% с быстрым (в первые 4–5 дней) наступлением ежедневной дефекации; нормализовался транзит по кишечнику (по результатам карболеновой пробы), увеличилась мощность сокращений и восстановился коэффициент ритмичности (по данным электрогастроэнтерографии).

Методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализ) было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале в динамике.

Было установлено, что исходно отмечалось достоверное снижение суммарного абсолютно содержания кислот, измене-

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности лечения больных с хроническими запорами препаратами Экспортал и Форлакс (p < 0,05)

Клинические и инструментальные показатели	Количество больных в группах	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 31)
Клиническая ремиссия	14 (46,7%)	11 (36,3%)
Значительное улучшение	11 (36,7%)	9 (29,7%)
Улучшение	4 (13,3%)	8 (26,4%)
Без эффекта	1 (3,3%)	3 (9,3%)
Эффективность терапии	84,7%	80,7%
Эффективность в баллах	2,26 ± 0,11	1,90 ± 0,09



ние профиля (т.е. относительного содержания) уксусной, пропионовой и масляной кислот, отклонение значений анаэробного индекса, отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной кишечной среды, от области нормальных значений, а также повышение суммарного относительного количества изокилот. Выявленные изменения параметров КЖК свидетельствовали об исходном снижении активности и численности облигатной микрофлоры, в том числе молочнокислой (бифидо- и лактобактерий), нарушении качественного состава микроорганизмов с доминированием в одних случаях аэробных (1 тип), в других анаэробных (2 тип) популяций микроорганизмов, причем их факультативных и остаточных штаммов, изменении протеолитической активности микрофлоры за счет изменения среды ее обитания. После лечения отмечалась выраженная тенденция к восстановлению (в ряде случаев нормализация) вышеуказанных параметров КЖК, свидетельствующая о восстановлении активности и состава толстокишечной микрофлоры, что было связано как с метаболическим эффектом Экспортала, так и с восстановлением транзита по кишечнику.

Эти данные позволили сделать следующие выводы.

1. Экспортал является эффективным препаратом для лечения хронических функциональных запоров у больных пожилого и старческого возраста.
2. Эффект препарата обусловлен:
 - нормализацией двигательной активности толстой кишки;
 - восстановлением нарушенной экосистемы кишечника.
3. Препарат хорошо переносится и имеет минимум (3,3%) побочных эффектов (умеренный метеоризм, возникший в начале лечения у части больных, не требующий изменения доз и характера лечения). Второй частью настоящего исследования был сравнительный анализ клинической эффектив-

ности препаратов Экспортал («ФПК ФармВИЛАР», Россия) и Форлак («Ипсен», Франция) в терапии хронических запоров. Форлак был выбран для сравнения в связи с тем, что на сегодняшний день он является наиболее часто применяемым препаратом из группы осмотических слабительных.

Для сравнения эффективности препаратов были обследованы и

Все пациенты до момента включения в исследование получали слабительные препараты (рецепторного, объемного типа), часть больных (примерно 10%) пользовались очистительными клизмами.

Пациенты 1-й группы получали Экспортал по 2 пакетика в день, пациенты 2-й группы – Форлак в том же количестве. Продолжительность лечения составила 20 дней.



Рис. 1. Механизм действия Экспортала

получили лечение 60 пациентов пожилого и старческого возраста, которые страдали хроническим запором.

Было сформировано 2 группы сравнения:

- 1-я группа – 30 человек, получавших Экспортал;
- 2-я группа – 30 человек, получавших Форлак.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $74,9 \pm 6,9$ лет (от 65 до 81 года), из них 6 мужчин, 24 женщины. Характеристики пациентов 2-й группы были сравнимыми. Длительность запоров у большинства пациентов была более 10 лет.

Клиническую картину оценивали по рабочей схеме до лечения и после курса терапии. Определяли интенсивность основных клинических симптомов заболевания. Для определения эффективности лечения в каждой группе (основной и группе сравнения) подсчитывали количество больных, достигших клинической ремиссии, значительного улучшения, улучшения, а также не достигших клинического улучшения. Клинической ремиссией считалось отсутствие симптомов заболевания. Значительное улучшение констатировали при уменьшении клинических симптомов более чем на



Таблица 5. Динамика параметров КЖК[#]

Группа	Σ (C2–C6)	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	EiCn
Норма	10,51 ± 2,25	0,634 ± 0,004	0,189 ± 0,001	0,176 ± 0,004	-0,576 ± 0,012	0,059 ± 0,004
Хронический запор 1 типа (до лечения)	3,95 ± 1,12	0,701 ± 0,006*	0,152 ± 0,006*	0,147 ± 0,004*	-0,426 ± 0,011*	0,093 ± 0,014*
Хронический запор 1 типа (после лечения Экспорталом)	8,02 ± 1,56*	0,661 ± 0,005**	0,184 ± 0,006**	0,155 ± 0,002*	-0,512 ± 0,011**	0,069 ± 0,007**
Хронический запор 1 типа (после лечения Форлаксом)	5,04 ± 1,10*	0,682 ± 0,006**, ***	0,167 ± 0,006**, ***	0,151 ± 0,002*	-0,466 ± 0,009**, ***	0,087 ± 0,007**, ***
Хронический запор 2 типа (до лечения)	4,02 ± 1,45	0,550 ± 0,002*	0,232 ± 0,007*	0,218 ± 0,004*	-0,818 ± 0,012*	0,087 ± 0,009*
Хронический запор 2 типа (после лечения Экспорталом)	7,56 ± 1,34*	0,613 ± 0,004**	0,201 ± 0,006**	0,186 ± 0,006**	-0,631 ± 0,012**	0,073 ± 0,008**
Хронический запор 2 типа (после лечения Форлаксом)	5,07 ± 1,13*	0,576 ± 0,003**, ***	0,223 ± 0,006**, ***	0,201 ± 0,007**, ***	-0,736 ± 0,014**, ***	0,081 ± 0,008**

[#] Абсолютное содержание C2–C6 кислот (мг/г), профили КЖК C2–C4, значения анаэробных индексов, отношение суммарного содержания отдельных изокилот (изоCп, изоC4, изоC5) к кислотам с неразветвленной цепью (Cп, C4, C5) в фекалиях у больных с хроническими запорами исследуемых групп на фоне лечения препаратами Экспортал и Форлакс и у практически здоровых лиц (M ± m для p < 0,05).

* p < 0,05 при сравнении с группой нормы.

** p < 0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

*** p < 0,05 при сравнении показателей между группами после лечения.

50%. Улучшением считали уменьшение клинических симптомов менее чем на 50%.

Для статистической обработки эффективность лечения выражали в баллах. Оценка 0 баллов означала отсутствие эффекта от лечения, 1 балл – улучшение, 2 балла – значительное улучшение и 3 балла – клиническую ремиссию. Сравнительная эффективность лечения больных хроническими запорами препаратами Форлакс и Экспортал представлена в таблице 4, из которой видно, что эффективность терапии при использовании Форлакса составила 80,7% (1,90 ± 0,09 балла), при использовании Экспортала – 84,7% (2,26 ± 0,11 балла), что свидетельствует о преимуществе последнего.

Кроме клинических показателей изменились и другие фиксируемые тесты. Так, время транзита по карболеновой пробе на фоне Экспортала ускорилось с 69,7 ± 6,9 часа до 35,3 ± 5,6 часа; на фоне лечения Форлаксом – с 68,4 ± 3,9 до 46,3 ± 2,4 часа.

Появление метеоризма на фоне лечения зафиксировано практически с одинаковой частотой; однако в группе пациентов, принимавших Форлакс, были выявлены другие побочные эффекты (отрыжка, преходящие боли в животе), составившие в сумме 6,5%.

Увеличение дозы препарата на фоне лечения Форлаксом потребовалось у 9 пациентов, на фоне лечения Экспорталом – у 5.

Динамика электрической активности и коэффициент ритмичности изменились в сторону нормализации в обеих группах, но у больных, получавших Экспортал, сдвиг был более выраженным.

Динамика параметров КЖК (табл. 5) оказалась более достоверно выраженной у пациентов, получающих Экспортал, что связано не только с нормализацией транзита, но и с восстановлением активности и состава кишечной микрофлоры. Следовательно, в 1-й группе фиксируются прямой – метаболический – и опосредованный эффекты восстановления

состава кишечной микрофлоры, а во 2-й группе пациентов, получавших Форлакс, фиксируется только опосредованный эффект, который зависит от восстановления транзита по кишечнику.

Представленные данные позволили нам сделать следующее заключение.

1. Экспортал имеет более высокую клиническую эффективность в лечении хронических запоров у пациентов пожилого и старческого возраста (84,7% против 80,7% при лечении Форлаксом; 2,26 ± 0,11 и 1,90 ± 0,09 балла соответственно); низкую частоту побочных эффектов (3,3% и 6,5% соответственно) и более быстрый ответ на терапию (3,5 ± 1,5 и 5,5 ± 2,5 дней).

2. Более выраженный эффект Экспортала по сравнению с Форлаксом связан с прямым (метаболическим) эффектом по отношению к кишечной микрофлоре и с более выраженным опосредованным эффектом, связанным с нормализацией транзита по кишечнику. ☺

Литература
→ с. 94

Мягкое и безопасное слабительное Экспортал®

Состав: лактитола моногидрат

Саше № 10, № 20, контейнер пластиковый 200 г



Нормализует микрофлору кишечника

Не влияет на уровень сахара в крови

Не вызывает привыкания

Не требует увеличения дозы при многократном применении

Обладает приятным вкусом

Растворим в любой жидкости (чай, кофе, сок и т.д.)

Способ применения и дозы:

При запорах:

Взрослые: 20 г (2 пакетика) в сутки

Дети 1-6 лет: 2,5-5 г (1/2-1 чайная ложка порошка) в сутки

Дети 6-12 лет: 5-10 г (1-2 чайных ложки порошка) в сутки

Дети 12-16 лет: 10-20 г в сутки

Препарат должен вызывать стул один раз в сутки.

При печеночной энцефалопатии, коме и прекоме доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента и должна вызывать два "мягких стула" в сутки. Начальная доза составляет 0,5-0,7 г на 1 кг массы тела.



Экспортал рекомендовано применять:

При запорах различной этиологии

У беременных женщин и детей от одного года

У больных сахарным диабетом без ограничений

Для размягчения стула при подготовке к операциям

При печеночной энцефалопатии, коме и прекоме

ЗАО "ФПК ФармВИЛАР" - единственный производитель на территории России препаратов на основе Лактитола



¹ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

² ЦНИИ
гастроэнтерологии
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения

К.м.н. Н.В. ТОПЧИЙ¹, к.м.н. А.С. ТОПОРКОВ²

В последние десятилетия наблюдается рост частоты случаев желчнокаменной болезни (ЖКБ) и начальной ее стадии – билиарного сладжа (БС). В статье анализируются основные причины, приводящие к развитию БС и ЖКБ, а также освещаются методы диагностики, лечения и вопросы применения растительных препаратов при заболеваниях желчевыводящих путей.

Актуальность проблемы холелитиаза и билиарного сладжа

Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) люди страдают более 4 тысяч лет. Раскопки археологов древнего кладбища Мусенае (Греция) среди сокровищ обнаружили не только драгоценные камни, но и человеческие желчные конкременты, относящиеся к XVII в. до н.э. По прошествии нескольких тысячелетий проблема ЖКБ не потеряла актуальности. Истинную распространенность заболевания установить трудно, так как его течение нередко носит латентный характер. ЖКБ значительно «помолодела» – она встречается не только в молодом, но и в раннем детском возрасте. Общеизвестными факторами риска развития ЖКБ являются женский пол, пожилой возраст, частые беременности и роды, избыточная масса тела, гиподинамия, неблагоприятная наследственность, нарушения липидного обмена, метабо-

лический синдром, перенесенный эпидемический гепатит, заболевания органов малого таза, отрицательные эмоции, нерациональное питание и т.д. Болезнь стала довольно часто появляться не только у женщин, но и у мужчин. Наряду с распространенностью ЖКБ отмечается увеличение осложненных форм ее течения. Наиболее частыми из них являются механическая желтуха (13–43%) и гнойный холангит (при холедохолитиазе – 66,4–88,1%). Согласно последней классификации ЖКБ, которая была утверждена на 3-м внеочередном съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2002), билиарный сладж (БС) отнесен к начальной стадии ЖКБ (табл. 1).

Термин «билиарный сладж» впервые появился в 1970-х гг. в англоязычной литературе (англ. sludge – грязь, муть, ил). К сожалению, адекватного эквивалента в русском языке, который мог бы быть использован в отечественной ме-

дицинской литературе, не найдено, и термин был заимствован в оригинальной транскрипции.

В настоящее время в литературе нет четкого определения БС. Термином «БС» обозначают любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании. Однако специалистам ультразвукового исследования (УЗИ) хорошо известно, что эхографическая картина измененной желчи весьма разнообразна. При этом могут выявляться: взвешенный осадок мелких частиц; расслоение желчи с образованием горизонтального уровня «жидкость – жидкость» (более эхогенная часть желчи в области задней стенки желчного пузыря с ее последующим смещением при изменении положения тела больного); образование ступок эхогенной желчи, фиксированных или смещаемых к стенке желчного пузыря и иногда имитирующих опухолевидное образование; тотальное повышение эхогенности желчи, по плотности сопоставимое с паренхимой печени (замаскообразная желчь).

С практической точки зрения целесообразно выделять три основных варианта БС, имеющих наиболее четко очерченную эхографическую картину.

1. Микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ) в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента.



2. Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков (ЭЖС), смещаемых и не дающих акустической тени или, в редких случаях, с эффектом ослабления за сгустком.

3. Сочетание замазкообразной желчи (ЗЖ) с микролитами. При этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка ЗЖ, так и в полости желчного пузыря.

В общей популяции населения среди лиц, не страдающих ЖКБ, частота БС не превышает 1,7–4%, а среди лиц, имеющих жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта, встречается в 7,5% случаев. В то же время у пациентов с жалобами, характерными для диспепсии билиарного типа, частота БС значительно увеличивается и достигает 24–55%. По данным С.Н. Мехтиева и соавт., из 400 пациентов с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) БС был выявлен у 192 (48%). По данным А.А. Ильченко, из 1500 больных с различной билиарной патологией БС был выявлен у 612 (40,8%). В исследовании, проведенном нами в ООО «Медицинские центры» среди 1056 пациентов с билиарной диспепсией, наиболее часто БС встречался в виде взвеси гиперэхогенных частиц (74,4%), в то время как частота остальных вариантов не превышала 11,8%. Все причины образования БС неизвестны, однако predisposing факторами являются те же факторы, что и при ЖКБ. В нашем исследовании семейный анамнез прослеживался в 46,3% случаев.

Этиология и патогенез БС и ЖКБ

Основной причиной, приводящей к развитию БС и ЖКБ, является перенасыщение желчи холестерином, в результате которого она приобретает литогенные свойства. Это состояние развивается при изменении активности ключевых ферментов, участвующих в формировании литогенной желчи, – повышении активности гидроксидметил-

глутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и/или снижении активности холестерин-7 α -гидроксилазы. При изменении активности этих ферментов в печени синтезируется много холестерина и мало желчных кислот. Следует отметить, что холестерин нерастворим в водной среде и выводится из печени в виде смешанных мицелл (в соединении с желчными кислотами и фосфолипидами), которые являются водорастворимыми соединениями. Смешанные мицеллы способны удерживать холестерин в стабильном (солюбилизированном) состоянии. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения холестерином (ИНХ), рассчитываемым из соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. Высокий ИНХ отмечается либо при перенасыщении желчи холестерином, либо при снижении концентрации желчных кислот.

При высоком ИНХ весь холестерин не может быть транспортирован в виде смешанных мицелл. Его избыток транспортируется в фосфолипидных пузырьках (везикулах), которые являются нестабильными; холестерин легко агрегируется и осаждается в виде кристаллов моногидрата холестерина, создавая основу для формирования различных вариантов БС, а далее – ЖКБ. В состав БС и ЖКБ кроме кристаллов моногидрата холестерина могут входить соли кальция – билирубинат кальция, карбонат и фосфат кальция, муцин-гликопротеиновый гель и другие компоненты желчи. Причины, обуславливающие образование той или иной формы БС, на сегодняшний день неизвестны, как неизвестны причины образования в одних случаях единичного, а в других – множественных желчных конкрементов. Однако факторы, способствующие формированию БС, те же, что и при холецистолитиазе: перенасыщение желчи холестерином, снижение сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) и нарушение динами-

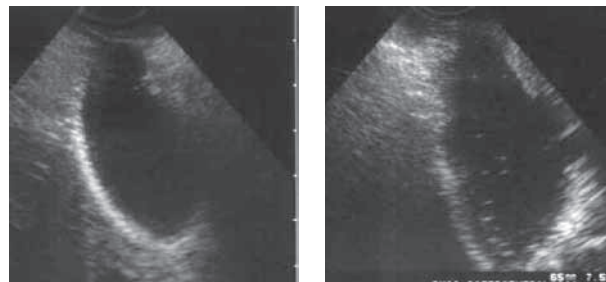


Рис. 1. Однородная желчь и неоднородная желчь – взвесь

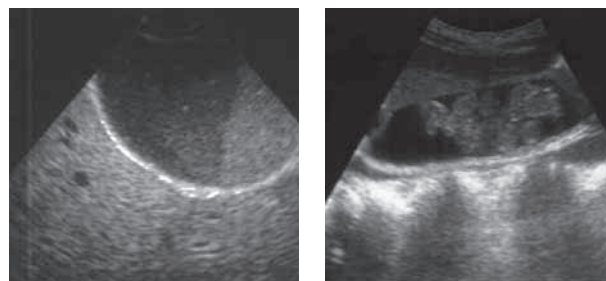


Рис. 2. Взвесь микролитов и замазкообразная желчь

ческого равновесия между активностью пронуклеирующих (гликопротеины слизи, иммуноглобулины М и G, аминопептидаза-N, свободный ионизированный кальций, фосфолипаза-С, билирубин, ряд белков с выраженными гидрофильными свойствами и др.) и антинуклеирующих факторов (желчные кислоты, аполипротеин АI и АII, ряд низкомолекулярных белков с гидрофобными свойствами, лецитин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства). При хорошей СФЖП все агрегировавшиеся частицы выбрасываются в двенадцатиперстную кишку. У больных БС и ЖКБ выявляют различные варианты функциональных нарушений. Наиболее быстрому прогрессированию процессов холелитиаза способствует билиарная дисфункция в виде гипотонии желчного пузыря и гипертонуса сфинктера Одди. В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что снижение СФЖП является результатом прямого воздействия холестерина на сарколеммную мембрану миоцита. In vitro амплитуда сокращения миоци-



тов, изолированных из только что извлеченных желчных пузырей больных ЖКБ, в ответ на действие холецистокинина уменьшена до 10 раз, несмотря на увеличение мышечной массы стенки желчного пузыря в 2 раза. Желчный пузырь обладает мощной концентрационной функцией. В результате этого соотношение концентраций основных компонентов в печеночной и пузырной желчи составляет 1:10. Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря при сохранении его концентрационной функции способствует формированию БС, а в последующем и желчных камней. Выделяют следующие этапы формирования БС и холестериновых желчных камней: 1) перенасыщение желчи холестерином; 2) нуклеация и преципитация кристаллов моногидратного холестерина; 3) агрегация кристаллов в микролиты и их последующий рост. Одним из важных аргументов, позволяющих расценивать БС как начальную стадию формирования желчных камней, является тот факт, что со временем у 8–20% больных БС образуются конкременты. Немаловажным является и тот факт, что в 30–60% случаев наблюдается персистенция БС, когда он исчезает и появляется вновь. Последнее обстоятельство позволяет, с одной стороны, говорить об обратимости ЖКБ на ранних стадиях, с другой стороны, «благодаря» БС создается достаточно большой «резерв» для формирования в последующем у таких больных желчных камней.

Диагностика билиарного сладжа и желчнокаменной болезни

Основным методом диагностики БС и ЖКБ является трансабдоминальная ультрасонография (ТУС). Исследование проводят в положении больного на спине, левом боку и после перемены положения. При необходимости ТУС дополняется эндоскопической ультрасонографией (ЭУС). ЭУС показана и в тех случаях, когда имеются трудности в

проведении дифференциального диагноза, например, между фиксированным к стенке желчного пузыря сгустком ЗЖ и пристеночными образованиями, в первую очередь опухолевого генеза. С помощью УЗИ изучают состояние стенки желчного пузыря (наличие холестероза или воспаления), что в ряде случаев может объяснить причину формирования БС и ЖКБ. Важно исследование СФЖП. С этой целью изучают объем желчного пузыря базальный и после желчегонного завтрака. При сохраненной СФЖП коэффициент опорожнения составляет не менее 50%. Биохимическое исследование желчи демонстрирует снижение холатохолестеринового коэффициента и повышение ИНХ (табл. 2).

Клинические признаки билиарного сладжа

Клиническая картина при БС не имеет специфической симптоматики. Больные жалуются на дискомфорт или боли в правом подреберье, чаще связанные с погрешностью в питании, которым может сопутствовать ощущение горечи во рту, возникающее, как правило, в утренние часы. Начальной формой БС является эховзвесь в ЖП – легко смещаемый осадок мелких частиц. Частота ее составила 22%. Эта форма БС чаще протекает без клинических проявлений, легко обратима, СФЖП сохранена. Наиболее часто выявляемая форма БС проявляется неоднородной желчью, сгустками, занимающими не более 2/3 ЖП. В исследовании С.Н. Мехтиева и соавт. частота этой формы БС составила 64%. Указанная форма БС отличается рецидивирующим течением, наличием болевого и диспепсического синдромов. Отмечается умеренное снижение СФЖП. Данная форма БС в наблюдении С.Н. Мехтиева и соавт. прогрессировала до холелитиаза в 20% случаев. Следующая форма БС, частота которой, по данным С.Н. Мехтиева, составила 14%, включала в себя УЗИ-проявления БС-нозологии, сочетающиеся со

значительно сниженной или утраченной СФЖП («отключенный» ЖП). Авторы предложили использовать термин «особые формы БС» с указанием вида нарушения реологии желчи. Формы заболевания значимы в определении прогноза. К особым формам БС следует отнести микрохолелитиаз – множественные мелкие (1–2 мм) плавающие конкременты, заполняющие весь просвет ЖП, СФЖП значительно снижена. Клинически проявляется рецидивирующим, резистентным к консервативной терапии болевым синдромом. На фоне микрохолелитиаза возможно быстрое прогрессирование хронического панкреатита. Еще одним вариантом БС являются холестериновые полипы – фиксированные к стенке ЖП несмещаемые образования с неоднородной структурой. Отмечаются боли билиарного типа, нарушения холестеринового обмена и снижение СФЖП. Холецистэктомия при этой патологии не всегда оправдана. Хolestериновые полипы при отсутствии лечения приводят к быстрому (6–24 месяца) формированию конкрементов в ЖП (40%). Вариантом БС является также замазкообразная желчь, напоминающая солидное образование в ЖП. Клиническая картина варьирует, преобладают гипомоторные характеристики болевого синдрома, выраженные диспепсические проявления, запоры, клиника дисбактериоза. Данный вариант БС практически полностью резистентен к консервативному лечению и более чем в 80% случаев сочетается со значительным снижением СФЖП или «отключенным» ЖП. Исследования показывают, что течение БС часто (до 75% случаев) осложняется билиарным панкреатитом, дисфункцией или стенозом сфинктера Одди, режестрым холециститом, холангитом, «отключением» желчного пузыря. Эти факты обосновывают необходимость своевременного устранения причин, способствующих формированию БС и развитию осложнений (табл. 3).



Однако сопоставление описания УЗИ-картины и УЗИ-заключения в исследовании, проведенном нами в 2010 г. в первичном звене здравоохранения Москвы, выявило следующие закономерности: проводя описание БС в протоколе исследования, врачи УЗИ-диагностики в большинстве случаев не выносят данный диагноз в заключение, останавливаясь лишь на наличии или отсутствии признаков холецистита или дискинезии желчевыводящих путей при проведении пробы с желчным завтраком. В свою очередь, врачи амбулаторного приема по таким заключениям также не уделяют должного внимания проблеме БС, и фактически выявление ЖКБ на ее физико-химической стадии не проводится, а следовательно, отсутствует и адекватная коррекция лечения.

Лечение билиарного сладжа и ЖКБ

В связи с вышесказанным не вызывает сомнения, что все пациенты с БС нуждаются в наблюдении и терапии. Аналогично существующим терапевтическим подходам у пациентов с ЖКБ, задачами терапии для больных с БС можно назвать следующие: улучшение реологических свойств желчи; нормализация моторики ЖП, СФО, тонкой кишки; восстановление нормального состава кишечной микрофлоры; нормализация пищеварения и всасывания. Больные калькулезным холециститом в большинстве случаев должны подвергаться плановой операции (холецистэктомии), причем чем раньше проведена операция (до первого приступа желчной колики или вскоре после него), тем лучше исход. Несвоевременно проведенная холецистэктомия является одной из главных причин постхолецистэктомического синдрома в связи с развитием задолго до операции осложнений со стороны кишечника, поджелудочной железы, печени, желудка. Неотложной также является холецистэктомия при развитии флегмоноз-

ного, гангренозного, перфоративного калькулезного холецистита. Холецистэктомия показана также при так называемом отключенном, нефункционирующем желчном пузыре. При наличии крупных (более 3 см) конкрементов, создающих угрозу возникновения пролежней, а также мелких (5 мм и менее) камней из-за опасности выхода их в желчные протоки с развитием холедохолитиаза оперативное лечение целесообразно даже при маловыраженной клинической картине заболевания. Внедрение в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии позволило сократить сроки пребывания больного в стационаре после операции и исключить косметический дефект. Перспективным является внедрение в клиническую практику контактной литотрипсии и эндоскопической папиллосфинктеротомии с извлечением камня из холедоха через эндоскоп.

Бесспорно положение о том, что больные с частыми приступами желчной колики подлежат хирургическому лечению. Лекарственное растворение камней может быть рекомендовано пациентам без клинических проявлений холелитиаза («отключенный» желчный пузырь), лицам группы повышенного риска операции, а также категорически отказывающимся от хирургического лечения.

Вопросы улучшения реологических свойств желчи составляют основу программы лечения при данной патологии. С точки зрения патогенетических механизмов, участвующих в формировании БС, идеальными являются лекарственные средства, которые влияют на основные звенья билиарного литогенеза. К таким средствам, напрямую действующим на эти звенья, относятся препараты желчных кислот. Ряд исследователей рассматривают проведение литолитической терапии БС с помощью препаратов желчных кислот. Показанием при этом служит его стойкое выявление по данным УЗИ на протяжении 3 месяцев даже при отсутствии кли-

Таблица 1. Классификация ЖКБ

Стадия	
I стадия – начальная, или предкаменная	
А	Густая неоднородная желчь
Б	Формирование БС
II стадия – формирование желчных камней	
А	По локализации: – в желчном пузыре; – в общем желчном протоке; – в печеночных протоках
Б	По количеству конкрементов: – одиночные; – множественные
В	По составу: – холестериновые; – пигментные; – смешанные
Г	По клиническому течению: 1) латентное течение; 2) с наличием клинических симптомов: – болевая форма с типичными желчными коликами; – диспепсическая форма; – под маской других заболеваний
III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит	
IV стадия – осложнения	

нической симптоматики. В настоящее время из указанной фармакологической группы в клинической практике активно применяются препараты урсодеоокси-холевой кислоты (УДХК). Именно они являются основой лечения пациентов с БС. Среди общего пула желчных кислот доля УДХК в норме не превышает 5%, тогда как при трехмесячном (и более) пероральном приеме препарата УДХК становится доминирующей, составляя более 60% всех желчных кислот. Таким образом, с помощью этого лекарственного средства можно добиться быстрого и значительного изменения физико-химических свойств одной из сред человеческого организма – желчи. УДХК действует на разные этапы метаболизма холестерина и синтеза желчи. Так, она тормозит всасывание холесте-



на в кишечнике, оказывает ингибирующее влияние на синтез холестерина, образует жидкие растворимые кристаллы с холестерином. Следует заметить, что в материалах III Римского консенсуса относительно лечения дисфункций ЖП и СФО обсуждалась потенциальная профилактическая роль УДХК в отношении развития ЖКБ и лечения ее начальной стадии. Авторы Римских критериев в заключительной части документа, намечая перспективы лечения в данной области, отмечают, что УДХК имеет наиболее значимый терапевтический потенциал. Кроме этого, говоря об уже известных эффектах, они сообщили еще об одном положительном аспекте ее применения, который заключается в том, что данная гидрофильная кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках ЖП с литогенной желчью, но и нормализует эффекты окислительного стресса. Исходя из этого, она может быть применима и к лечению функциональных расстройств ЖП, связанных с ранней стадией заболевания. Продолжительность курса лечения зависит от выраженности клинической картины и формы БС. Для БС в виде эховзвеси обычно достаточно месячного курса УДХК. При других формах курс лечения более длительный, но, как правило, не превышает 12 месяцев. УДХК назначается однократно на ночь из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки. Помимо уменьшения литогенности желчи, снижения холатахолестеринового коэффициента, растворения холестериновых желчных камней и предупреждения образования новых кристаллов, УДХК обладает и гепатопротекторным действием и в настоящее время широко применяется для лечения сопутствующих гепатитов, не только реактивных при ПХЭС, но также алкогольной и вирусной этиологии. Доказана эффективность УДХК при описторхозе, препарат может применяться и при беременности. Исследования последних лет показали, что Гепабене можно на-

значать лицам с различными формами БС, как протекающего самостоятельно, так и развившегося на фоне холестероза ЖП. В течение 7–14 дней у большинства больных купируются боли и диспепсический синдром, а при лечении от 1 до 2 месяцев в 60–100% случаев БС исчезает. Подобный эффект обусловлен, с одной стороны, способностью препарата нормализовывать работу сфинктерного аппарата желчных путей, а с другой – влиянием на литогенные свойства желчи в результате улучшения функции гепатоцита. Исследованиями, проведенными в Центральном НИИ гастроэнтерологии (Ю.Н. Орлова), установлено, что уже после двухнедельного приема Гепабене по 1 капсуле 3 раза в день у 75% больных с гипокинезией ЖП увеличивается ФВ в среднем на 6,7 мл. В нашем исследовании Гепабене назначали пациентам, имеющим экономический статус, ограничивающий приобретение УДХК для длительного применения. На фоне приема Гепабене (346 пациентов) симптомы билиарной диспепсии были ликвидированы в 100%, однако эффективность ликвидации БС в течение 6 месяцев составила 36,8%. В то же время не наблюдалось ни одного случая побочных эффектов.

Дисфункции билиарного тракта у детей наблюдаются при расстройствах нейрогуморальных регуляторных механизмов (нередко являются следствием невроза), воз-

никают с множественными очагами вторичной инфекции, при лямблиозе, глистной инвазии, после перенесенного вирусного гепатита, дизентерии, при неправильном режиме дня (малоподвижный образ жизни, переутомление в школе), нарушенном режиме питания (нерегулярные или редкие приемы пищи с большими интервалами), насильственном кормлении, конфликтных ситуациях в школе, семье. В то же время назначение препаратов УДХК этой группе пациентов имеет определенные возрастные ограничения.

Под нашим наблюдением находились 156 детей с БС в возрасте от 3 до 16 лет. Из них 89,1% пациентов с дисфункцией билиарного тракта жаловались на боли в правом подреберье. У 36,4% детей отмечалось чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи. На чувство дискомфорта в эпигастральной области и области правого подреберья жаловались 28,3% больных. Вздутие живота отмечали 51,7% детей. На нарушение аппетита, тошноту указывали 22,3% пациентов, на запоры – 74,6% детей. На УЗИ у 41,4% детей выявлены перегибы ЖП, увеличение ЖП отмечено у 64,7% пациентов. У 52,3% детей в полости ЖП определялся БС. У 24,7% детей выявлены реактивные изменения поджелудочной железы в виде повышенной экзогенности и неоднородности экоструктуры. В копрограмме 32,1% детей об-

Таблица 2. ИНХ и коэффициент холаты/холестерин при БС в сравнении с холецистолитиазом*

Критерии	Токсические поражения печени	Идиосинкразические поражения печени
Взвесь	8,3 ± 2,4	1,6 ± 0,6
Замаскообразная желчь	6,1 ± 1,1	1,6 ± 0,4
Холецистолиаз	4,9 ± 1,3	1,4 ± 0,3
Норма	10–13	< 1

* А.А. Ильченко, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Москва, 2002 г.).



наружился нейтральный жир, у 48,1% – мышечные волокна, у 32,8% – мыло, у 21,1% – крахмал, у 26,7% – йодофильная флора. Пациентам назначался препарат растительного происхождения из листьев артишока Хофитол. **Хофитол снижает уровень холестерина путем усиления холеретического действия и снижения его внутрипеченочного синтеза. Являясь холеретическим препаратом, он стимулирует желчеотделение и ослабляет литогенные свойства желчи, что снижает риск развития холелитиаза.** Хофитол защищает печеночные клетки, укрепляет мембрану гепатоцита за счет антиоксидантного действия, стимулирует антитоксическую функцию печени, улучшает жировой и углеводный обмен, улучшает аппетит. Препарат способствует устранению воспалительных и застойных явлений в ткани печени и желчевыводящих путях. В результате перорального приема Хофитола в течение 2 недель у всех пациентов отмечалось улучшение общего самочувствия. Боли в правом подреберье, чувство дискомфорта, метеоризм купировались у всех детей к концу 1-й недели от начала приема препарата. Стул к концу 1-й недели от начала лечения нормализовался у 68,2% детей, к концу 2-й недели – у 90,3%. В 2,3% случаев отмечалось некоторое усиление болей в правом подреберье через 3–4 суток от начала приема препарата, что обусловило необходимость его отмены. У всех больных с увеличенным ЖП нормализовались или значительно сократились его размеры. У 39,5% детей наблюдалось исчезновение осадка в ЖП после 2 недель лечения Хофитолом, а к концу 3-й недели от начала приема Хофитола у 86,3% детей БС исчез, в остальных случаях отмечалось значительное его уменьшение по данным ультразвукового исследования. У всех детей произошла нормализация копрограммы. Нарушения моторики болевого синдрома обуславливают целесообразность применения при

билиарном ФРСО, ФРЖП и БС препаратов со спазмолитическим действием. В ряду миотропных спазмолитиков следует отметить препарат Мебеверин (Дюспаталин). В отличие от неселективных спазмолитиков, он приводит к кратковременному выходу ионов калия из клетки, купирует спазм, но не вызывает гипотонию гладкой мускулатуры, что особенно актуально при сочетании сниженной СФЖП и гипертенуса СФО. Препарат эффективен при купировании болей, дискомфорта и нарушений стула у больных с начальной стадией ЖКБ. При панкреатическом ФРСО механизм возникновения боли связан с повышением давления в мелких протоках поджелудочной железы. При лечении пациентов с панкреатическим ФРСО кроме спазмолитиков добавляют препараты с секретолитическим действием: холиноблокаторы, и/или блокаторы протонной помпы, и/или H₂-гистаминоблокаторы. При неэффективности спазмолитической терапии используют эндоскопические методы (сфинктеропапиллотомия). В материалах Римского консенсуса сфинктеропапиллотомия рекомендуется проводить при стенозе СФО, сопутствующем рецидивирующему панкреатите, отсутствии эффекта от консервативной терапии БС и прогрессировании изменений в ЖП, при особых формах БС (в некоторых случаях). Изменения липидного состава крови всегда отмечаются на фоне глубоких микробиологических нарушений в кишечнике. Микроорганизмы пищеварительного тракта вмешиваются в холестеринный метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментативные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный холестерин. Микробная контаминация тонкой кишки, особенно анаэробов с их повышенной способностью деконъюгировать связанные желчные кислоты и формировать токсические эндогенные соли желчных кислот, нарушает природный механизм холе-

стеринового гомеостаза – энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот – и способствует развитию и прогрессированию в последующем дислипотеидемии. Антибактериальные препараты рекомендуются только при верифицированной чувствительной условно-патогенной флоре кишечника. Препаратами выбора при этом считаются фторхинолоны первого поколения, которые накапливаются в желчи (Ципрофлоксацин), и не всасывающиеся в кишечнике антисептики (Рифаксимин). Для восстановления микробиологической системы кишечника, его стабильности научно обоснованным следует считать назначение не антибиотиков широкого спектра действия, как это распространено в общей врачебной практике, а пробиотиков и пребиотиков. Их санитизирующее действие обусловлено продукцией антибактериальных метаболитов, ингибирующих рост потенциально патогенных микробов, и высокой способностью к адгезии – прикреплению к мукозному слою, к кишечному эпителию. Это повышает колонизационную антиинфекционную резистентность кишечного барьера, стимулирует лимфоидный аппарат, достаточный уровень секреторного IgA. У больных с БС, дополнительно получающих Эубикор, уменьшается выраженность дисбактериоза, проявлений метаболического синдрома и дислипотеидемии, что улучшает реологию желчи. Дюфалак реализует свое действие в толстой кишке, способствует нарастанию биомассы сахаролитической флоры, увеличению объема кишечного содержимого. Кроме этого, препарат обладает слабительным действием. Однако в некоторых случаях Дюфалак может способствовать возникновению дополнительного болевого синдрома. В случаях сочетанного обнаружения БС и хеликобактериоза путем проведения дыхательного хелик-теста (18,5% взрослых пациентов и 5,3% детей) лечебный алгоритм предполагал последователь-

гастроэнтерология



ную антихеликобактерную терапию и следующую за ней литолитическую терапию.

Диетотерапия занимает существенное место в лечении больных с ЖКБ и БС. При проведении анкетирования было выяснено, что 100% пациентов до начала лечения не имели информации о принципах рациональной диетотерапии при заболеваниях ЖП. Со всеми пациентами (а при работе с детьми – со всеми родителями) проводились беседы о принципах рациональной диетотерапии и раздавались учебно-методические пособия, что позволило добиться не только повышения приверженности терапии, но и в 78,5% случаев – изменения стереотипов питания. Ограничения в приверженности диетотерапии продемонстрировали 12,5% взрослых пациентов. Наибольшую сложность вызывало не столько изменение диетического рациона, сколько оптимизация режима питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание). В группе детей школьного возраста была ограничена возможность контроля приема пищи в период нахождения в школе. Практически все взрослые пациенты до выявления БС и начала лечения не имели информации о влиянии на сократительную функцию ЖП температурных характеристик употребляемой пищи, алкогольных напитков, психоэмоциональных и физических нагрузок. Женщинам (61,2% взрослого контингента пациентов) дополнительно давались разъяснения по поводу влияния на сократительную функцию ЖП женских половых гормонов и предлагалось ведение дневника боли в зависимости от фазы менструального цикла. Таким образом, в ходе проведенного исследования был не только оптимизирован алгоритм диагностики, медикаментозного и немедикаментозного лечения БС, но и была проведена работа по оптимизации профилактики данного заболевания внутри семьи. В настоящее время 35,6%

взрослых пациентов, включенных в исследование, понимают необходимость выявления и лечения БС и хеликобактериоза у других членов семьи. В то же время проведенное нами исследование показало недостаток информационных материалов для пропаганды рационального питания и здорового образа жизни по конкретной проблеме, отсутствие адаптированных материалов для различных возрастных групп.

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) – условное обозначение различных нарушений, возникающих у части больных после холецистэктомии. Проявления заболевания связаны с изменением химического состава желчи, нарушением ее пассажа в двенадцатиперстную кишку. Выпадение функции желчного пузыря и дискинезия (спазм) сфинктера ведут к нарушениям пищеварения, нарушениям микробного пейзажа кишечника, усилению деконъюгации желчных кислот и, наконец, к развитию структурных поражений двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и других органов системы пищеварения. В то же время сохраняются нарушения в обмене холестерина, присущие желчнокаменной болезни. Расстройства, вызванные техническими погрешностями во время операции, встречаются значительно реже. У 30% перенесших холецистэктомию больных или сохраняются, или через некоторое время появляются абдоминальные боли и диспепсические расстройства, требующие лечения. Адекватная терапия больных зависит от правильного понимания патогенеза клинических симптомов, развивающихся после холецистэктомии. Известно, что и после удаления желчного пузыря сохраняется печеночно-клеточная дисхолия, т.е. литогенная желчь с низким холатахолестериновым коэффициентом. Выпадение физиологической роли желчного пузыря, а именно концентрация желчи в межпищеварительный период и выброс ее в двенадцатиперстную кишку во время

еды, сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством пищеварения. Изменение химического состава желчи и хаотическое ее поступление в двенадцатиперстную кишку нарушают переваривание и всасывание жира и других веществ липидной природы, уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к избыточному бактериальному росту в двенадцатиперстной кишке, расстройству печеночно-кишечной циркуляции и снижению общего пула желчных кислот. Под влиянием микрофлоры в двенадцатиперстной кишке желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается развитием дуоденита, рефлюкс-гастрита, энтерита и колита. Дуоденит сопровождается дуоденальной дискинезией, и в первую очередь дуоденальной гипертензией с развитием дуоденогастральных рефлюксов и забросом содержимого в общий желчный проток и проток поджелудочной железы. В результате формируются дискинезии сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, желчного и панкреатического протоков (сфинктера Одди), а деконъюгированные желчные кислоты обуславливают развитие диареи. Таким образом, у больных с удаленным желчным пузырем имеющиеся клинические проявления могут быть связаны с изменением химического состава желчи, нарушенным пассажем ее в двенадцатиперстную кишку, дискинезией сфинктера Одди, а также с избыточным бактериальным ростом в кишечнике, синдромами мальдигестии и мальабсорбции, дуоденитом и другими патологическими нарушениями в системе пищеварения. Кроме того, у ряда больных могут сохраняться или развиваться вновь органические препятствия для оттока желчи, связанные с проведенной холецистэктомией. Проблема современного лечения больных, перенесших холецистэктомию и имеющих симптомы постхолецистэктомического синдрома,



остаётся окончательно не решённой и продолжает привлекать внимание широкого круга практических врачей и научной общественности во всем мире.

Применение растительных препаратов при заболеваниях желчевыводящих путей

В настоящее время привлекает всеобщее внимание феномен высокой чувствительности организма к самым разнообразным влияниям внешней среды, сила которых очень мала. Поэтому одной из важнейших научных проблем является изучение факторов малой интенсивности, объединённых по признаку малой силы влияния на организм, что делает их безопасными и весьма привлекательными для использования в лечебных и иных целях. Зачастую физиологические ответы организма и лечебные эффекты при хронических заболеваниях оказываются в некоторых случаях выше, чем при применении факторов высокой интенсивности (фармакологические средства, инфузионная терапия и т.д.), что указывает на принципиально иные механизмы реализации действия подобных влияний. Примерами эффективного воздействия факторов малой интенсивности являются гомеопатия, фитотерапия, акупунктура, употребление минеральной воды, действие биологически активных добавок как важных лечебных методик, используемых, прежде всего, для профилактики различных заболеваний и в период восстановительного лечения.

Актуальность применения лекарственных растений в медицине неизмеримо возросла в последние десятилетия, когда человечество вновь обратилось за помощью к природе. На протяжении тысячелетий растения были единственными лечебными средствами. Для современной семьи, сознательно ориентирующейся на природу, травы становятся просто частью жизни. Они употребляются во всех видах, с использованием разных способов при-

Таблица 3. Осложнения БС*

Осложнения	Частота, %
Формирование желчных камней	8–20
Билиарный панкреатит	33–75
Дисфункция и стеноз сфинктера Одди	50–93
«Отключенный» желчный пузырь	Редко
Острый холецистит	Редко
Гнойный холангит	Редко

* А.А. Ильченко, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Москва, 2002 г.).

готовления и в любой ситуации: для профилактики, лечения и для получения удовольствия. Растительный мир – это огромная база природного лекарственного сырья. Фитотерапия сегодня все шире и прочнее внедряется в медицинскую практику. Это связано с тем, что сегодня, с одной стороны, много терапевтических неудач при применении многих синтетических лекарственных препаратов, а с другой стороны, препараты, приготовленные из лекарственных растений, малотоксичны, имеется возможность проведения длительной курсовой терапии без существенных побочных явлений. Успешное изучение современной европейской фармакологией многовекового опыта восточной медицины по использованию целебных растений позволило внедрить в медицинскую практику ряд высокоэффективных лекарственных средств, приготовленных по древневосточным рецептам. Время только подтвердило их эффективность. В Индонезии достаточно редко встречаются полные люди. Такой феномен объясняется главным образом тем, что в рацион питания населения этой страны издавна входят уникальные растительные компоненты, способствующие поддержанию идеального веса. Эти средства, созданные на основе многовекового опыта целителей Древнего Востока, тормозят усвоение

жиров, активизируют их расщепление и выведение из организма, стимулируют обмен веществ.

Холит относится к биологически активным пищевым добавкам и рекомендован в качестве вспомогательного средства для комплексного лечения и профилактики билиарного сладжа, ЖКБ, заболеваний ЖВП, в том числе и ПХЭС.

Препарат состоит из следующих ингредиентов: папайя (дынное дерево) (*Caricae folium*), почечный чай (*Orthossiphon stamineus*), корень императы (*Imperata cylindrica*), филлантус нирури (*Phyllanthi herba*), плоды перца кубебы (*Piper cubeba*), осот полевой (*Sonchus arvensis*), шелковочашечник курчавый (*Strobilanthes crispus*).

Почечный чай (*Orthossiphon stamineus*). Листья растения содержат горький гликозид ортосифонин, алкалоиды, тритерпеновые сапонины, жирное масло, дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло, бета-ситостерин, большое количество калийных солей. Оказывает спазмолитическое действие, усиливает желчеотделение, повышает секрецию желудочного сока. У пациентов с острыми и хроническими холециститами и ЖКБ способствует уменьшению слизи и числа лейкоцитов в желчи.

Императа цилиндрическая (*Imperata cylindrica*). Лекарственным сырьем являются корневи-

гастроэнтерология



Таблица 4. Заболевания органов пищеварения в сочетании с БС*

Заболевание	Количество больных, % от общего числа (n = 612)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	25
Хронический панкреатит	10
Синдром раздраженного кишечника	4
Хронический гепатит	3
Хронический эрозивный гастрит	4,9
Хронический гастрит + грыжа пищевого отверстия диафрагмы	20,3
Без сопутствующей патологии	12,4
Прочие	19,4

* А.А. Ильченко, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Москва, 2002 г.).

ща растения, содержащие стероиды, тритерпеноиды, арунтоин, сплиндрин, квернеол, изоарполинол, витамин К, калий, органические кислоты (уксусную, лимонную, яблочную). Применяется при воспалительных заболеваниях гепатобилиарной системы, холецистите, холангите, а также дискинезии ЖВП и хроническом гепатите.

Осот полевой (Sonchus arvensis). В листьях осота содержатся алкалоиды, аскорбиновая кислота, каротин. Осот обладает противовоспалительным, желчегонным и мочегонным действием. Каротин улучшает состояние нервной системы, которое так часто нарушается при заболеваниях ЖВП.

Филлантус нирури (Phyllanthi herba). Способствует растворению камней в желчном пузыре, обладает сильным антимикробным, спазмолитическим, гепато-защитным действием.

Папайя (дынное дерево) (Carica folium). В качестве лекарственного сырья используют плоды и листья растения, содержащие папаин, важнейший из шести выделенных из сока папайи ферментов, а также зимопапаин А и В, лизоцим, гликозиды, сапонины,

алкалоиды. Комплекс протеолитических ферментов – папаина и липазы – препятствует образованию желчных камней, способствует облегчению переваривания животной пищи, снижению пищеварительной нагрузки на печень и поджелудочную железу. Обладает также выраженным гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

Стробилантес курчавый (шелковочашечник курчавый) (Strobilanthes crispa). Лекарственным сырьем являются листья растения, содержащие большое количество калия, кремниевую кислоту. Настой листьев растения применяется в качестве мочегонного средства.

Плоды перца кубебы (Piper cubeba). Лекарственным сырьем являются незрелые плоды растения, содержащие 10–18% эфирного масла, сесквитерпены, лигнан кубебин. Обладают выраженным антибактериальным и противовоспалительным эффектом.

В результате проведенных клинических исследований доказано принципиально положительное действие Холита на клиническое течение заболевания у пациентов с дискинезией жел-

чевыводящих путей и хроническим холециститом, а также ПХЭС. В исследовании, проведенном В.А. Максимовым и соавт. (2010), показано, что применение Холита оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения у больных с ПХЭС; нормализует моторную функцию билиарного тракта, в частности моторику сфинктеров; оказывает положительное влияние на снижение литогенных свойств желчи и улучшение ее коллоидной стабильности.

В ходе других научных исследований выявлено достоверное действие препарата на лизис камней в желчном пузыре у пациентов, принимавших Холит. Препарат не вызывает обострений заболеваний, хорошо переносится и может использоваться в течение длительных сроков без каких-либо осложнений в амбулаторных условиях у пациентов с БС, хроническим холециститом во время обострения заболевания, в подострый период и для профилактики обострений, у пациентов с ЖКБ с целью растворения в желчном пузыре конкрементов различных размеров и различного биохимического состава и у пациентов с ПХЭС для профилактики повторного камнеобразования и ликвидации клинической симптоматики ПХЭС. Выявлено, что время растворения и уменьшения размеров конкрементов желчного пузыря не зависит от биохимического состава камней, а длительность сроков лечения пропорциональна количеству и размерам камней. Доказано, что минимальные сроки уменьшения размеров составляют от 2 до 4 месяцев приема препарата в дозе 6 капсул в сутки. Препарат оказывает противовоспалительное действие и на мочевыводительную систему и может быть использован в комплексном лечении циститов, пиелонефритов различной этиологии в сочетании с заболеваниями желчевыводящих путей, а также панкреатитов. ☺

ХОЛИТ

ЭФФЕКТИВНАЯ ПОМОЩЬ при желчнокаменной болезни

www.netkamney.ru
неткамней.рф

- Способствует выведению камней из желчного пузыря и желчных протоков, препятствует последующему камнеобразованию
- Оказывает противовоспалительное и спазмолитическое действие
- Улучшает моторную функцию билиарного тракта, усиливает желчеобразование и желчеотделение
- Обладает антисептическими и антибактериальными свойствами

Холит – это натуральный фитокомплекс из лекарственных трав



Клинические исследования проведены в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и Медицинской службе Межотраслевого научно-технического объединения «Гранит»

Рекомендован ведущими гастроэнтерологами России

Может применяться длительно

Не вызывает привыкания и синдрома отмены

Реализуется в аптечных сетях, доступен по цене

Растительный препарат компании  ГРИНВУД

Наши дистрибьюторы – ведущие фармацевтические компании.
Розничные продажи: 78 регионов, более 40 крупнейших аптечных сетей России, более 30 000 аптек.

109012, Москва, Варварка, 14. Тел. (495) 229-14-30 (многоканальный)

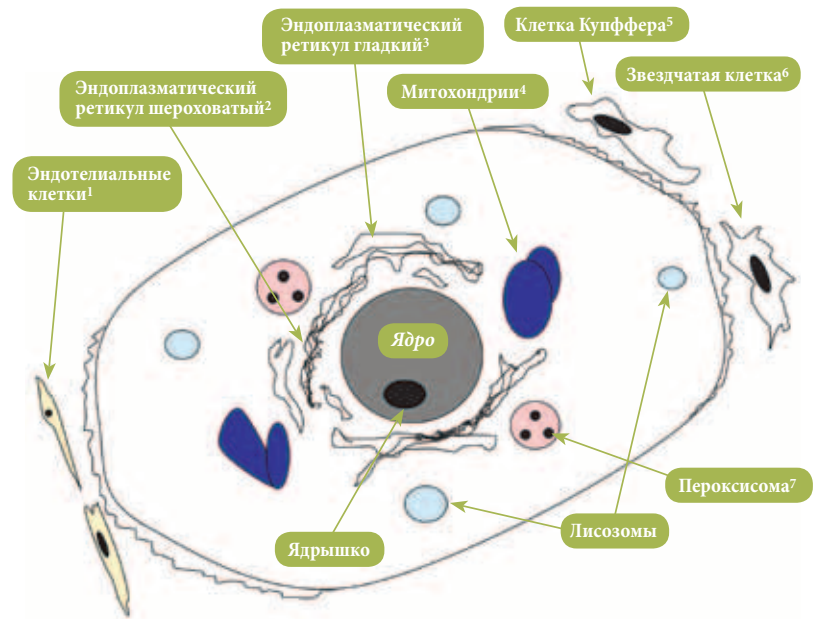


Целесообразность применения пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии

Д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА,
Н.Г. САМСОНОВА, Т.В. НИЛОВА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА

В статье приводятся данные клинических наблюдений за 108 больными с атерогенной дислипидемией и неалкогольной жировой болезнью печени, дается оценка состояния кишечной микрофлоры, качественного и количественного состава продуктов, характеризующих метаболическую активность микроорганизмов. Главный акцент сделан на исследовании эффективности применения комбинированной терапии статином и пробиотиком у этих больных.

Исследования последних лет показали, что неалкогольная жировая болезнь печени играет важную роль в формировании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Связано это с тем, что синтез холестерина осуществляется главным образом в печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени является одним из наиболее важных факторов развития дислипидемии (ДЛП), так как нарушения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии (рис. 1). Поэтому возникают сложности в назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые сами по себе обладают известным гепатотоксическим эффектом, и увеличение их дозы может привести к развитию лекарственного гепатита на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В случаях недиагностированного стеатогепатита побочное действие лекарственных препаратов может быть связано с нарушением метаболизма препарата в печени.



- ¹ Осуществляют рецепторно-опосредованный апоптоз, транспорт в пространство Диссе макромолекул, насыщенных ретинолом и ХС, связывают и поглощают ЛПП.
- ² Синтез специфических белков в белки свертывающей системы крови, синтез триглицеридов из СЖК, липопротеидных комплексов, гликогенез.
- ³ Активация системы цитохрома Р 450, синтез стероидов: холестерина, первичных ЖК.
- ⁴ β -окисление жирных кислот.
- ⁵ Захват и метаболизм ЛПНП, эндотоксин-опосредованная функция ФНО- α цитокинов, имеет специфические рецепторы к инсулину, ЛП.
- ⁶ Хранят ретиноиды, вырабатывают коллаген.
- ⁷ Стимуляция ядерных рецепторов.

Рис. 1. Строение и функции гепатоцита



В последнее время была доказана патогенетическая связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с такими заболеваниями, как атеросклероз и артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и пиелонефрит, желчекаменная болезнь и гепатиты, бронхиальная астма и экзема [2, 5, 7, 8, 14, 18, 21, 22, 23]. Наиболее важными и изученными функциями кишечной микрофлоры являются обеспечение антиинфекционной защиты, стимуляция иммунных функций макроорганизма, обеспечение всасывания минералов и воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и азотистого обмена, регуляция кишечной моторики [20]. Роль кишечной микрофлоры в поддержании гомеостаза равнозначна функциям жизненно важных органов. До настоящего времени уделяется недостаточно внимания значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии. Поэтому формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

В 1935 г. была выдвинута гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестериновом обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стероиды, активно участвует в стероидном метаболизме. В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как один из путей реализации нарушений липидного метаболизма [6].

Кишечная микрофлора метаболизирует холестерин, поступающий в толстую кишку, в копростанол и далее – в копростанон (рис. 2). Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез хо-

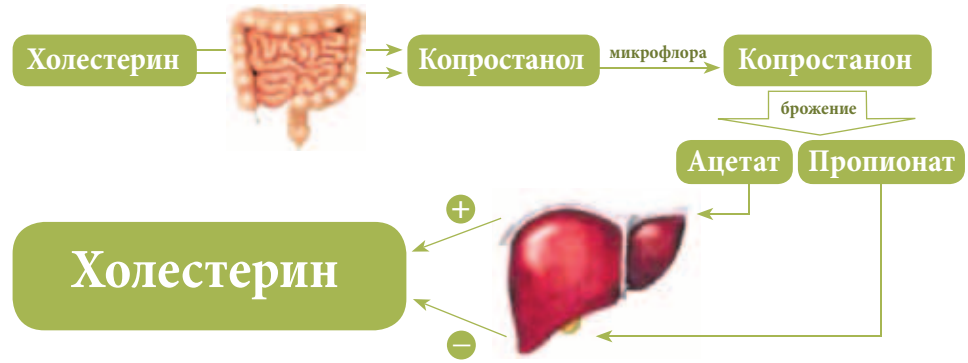


Рис. 2. Роль ацетата и пропионата в обмене липидов

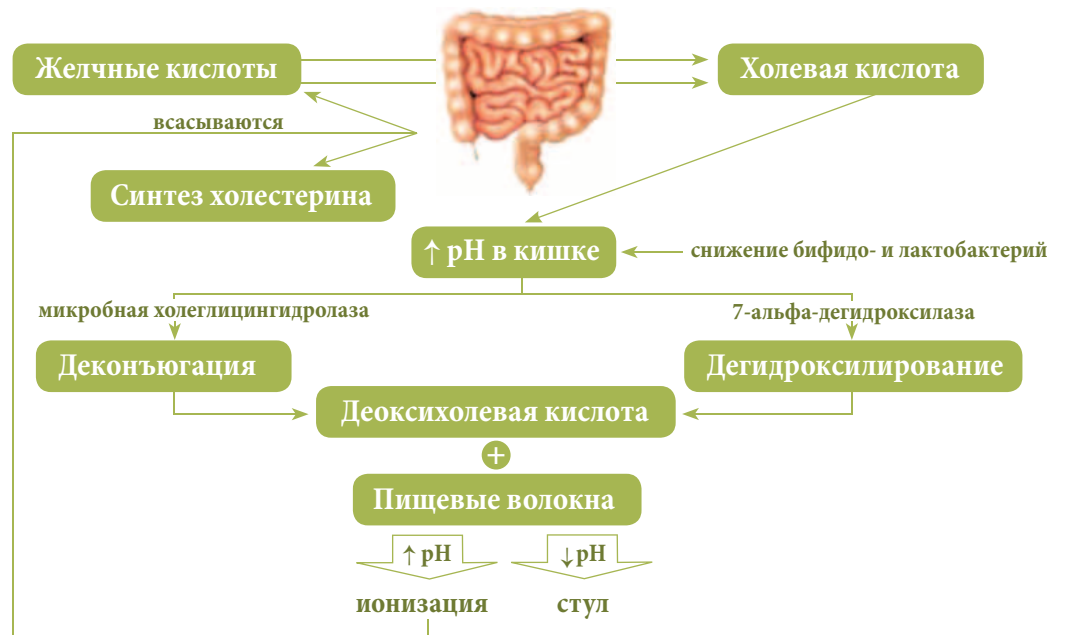


Рис. 3. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот



Рис. 4. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена



108 больных с НАЖБП и ДЛП

	I группа НАЖБП с нормальными печеночными ферментами n = 55	I группа НАЖБП с повышенными печеночными ферментами n = 53
Подгруппа А Гиполипидемическая терапия (Аторвастатин 10 мг)	n = 17	n = 16
Подгруппа Б Пробиотик Бифиформ комплекс 3 капсулы/сут	n = 18	n = 17
Подгруппа В Гиполипидемическая терапия (статины + Пробиотик (Бифиформ комплекс))	n = 20	n = 20

Рис. 5. Дизайн исследования

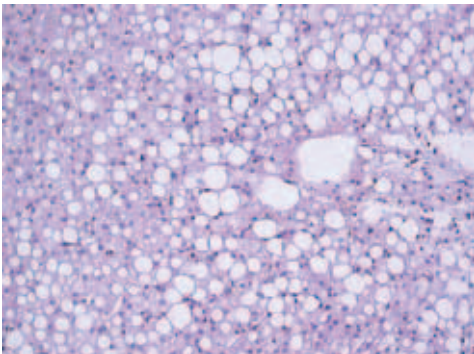


Рис. 6. Жировая дистрофия гепатоцитов (увеличение в 300 раз)

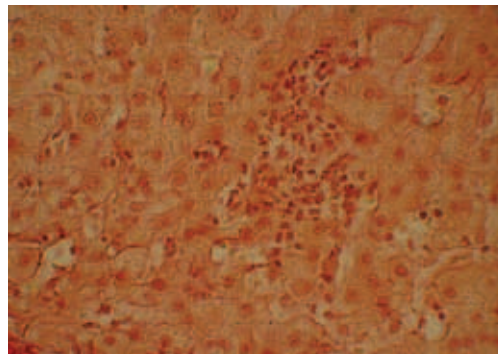


Рис. 7. Внутريدольковая лимфоцитарная инфильтрация (увеличение в 500 раз)

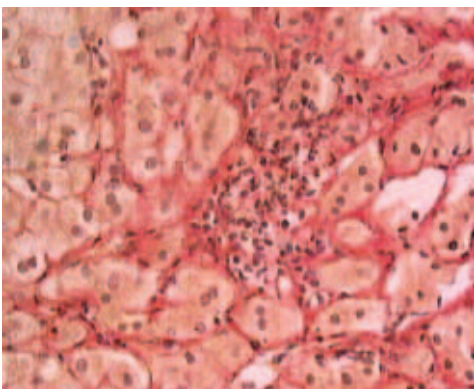


Рис. 8. Диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз (увеличение в 500 раз)

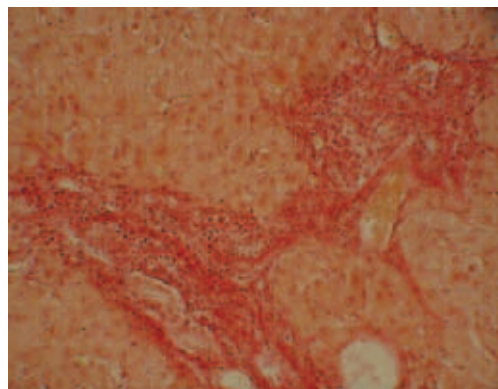


Рис. 9. Деструкция мелких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия (увеличение в 500 раз)

лестерина. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит. Третий путь влияния микроорганизма на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую кислоту (рис. 3).

Не всасывшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглициногидролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы. Образовавшаяся деоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН, которое может быть вызвано разными причинами, усиливается активность ферментов, участвующих в синтезе деоксихолевой кислоты, увеличивается ее растворимость и всасывание, что приводит к повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Одной из причин повышения рН в толстой кишке может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в т.ч. бифидо- и лактобактерий [8, 10, 15].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерин и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами. Деконъюгаза также ингибирует активность ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к уменьшению экскреции холестерина гепатоцитами, и оказывает влияние на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности на поверхности форменных элементов крови (рис. 4). Аналогичные свойства отмечаются у лактобацилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [11, 12, 19]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация холесте-

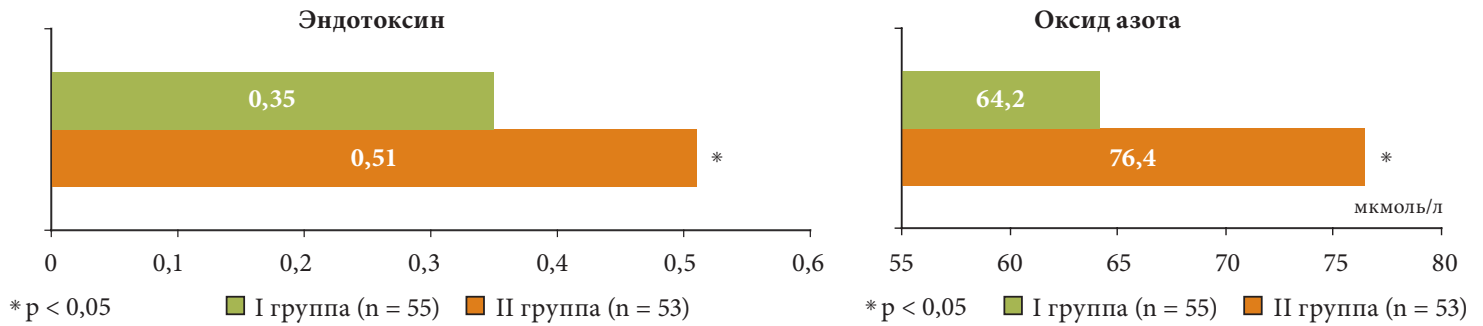


Рис. 10. Изменение эндотоксина и оксида азота в крови у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией

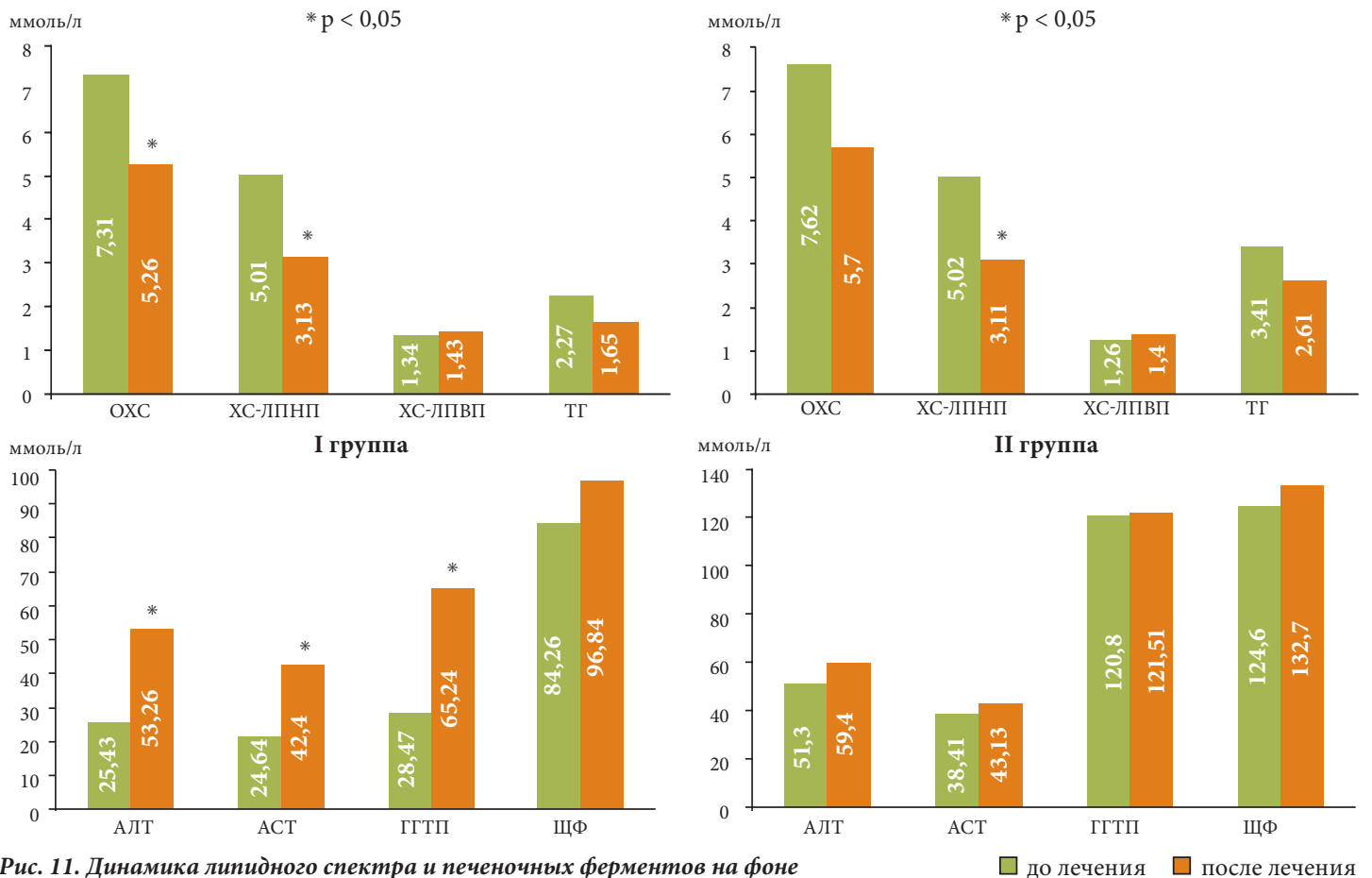


Рис. 11. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии аторвастатином

рина в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых уменьшается при паренхиматозных заболеваниях печени.

Надо отметить, что в патогенезе атерогенной дислипидемии немаловажную роль играют продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), эндотоксин, оксид азота [1, 4, 13, 16].

КЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков – представляют собой монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, изомазяная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэроб-

ном брожении углеводов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [20]. Образование разветвлен-

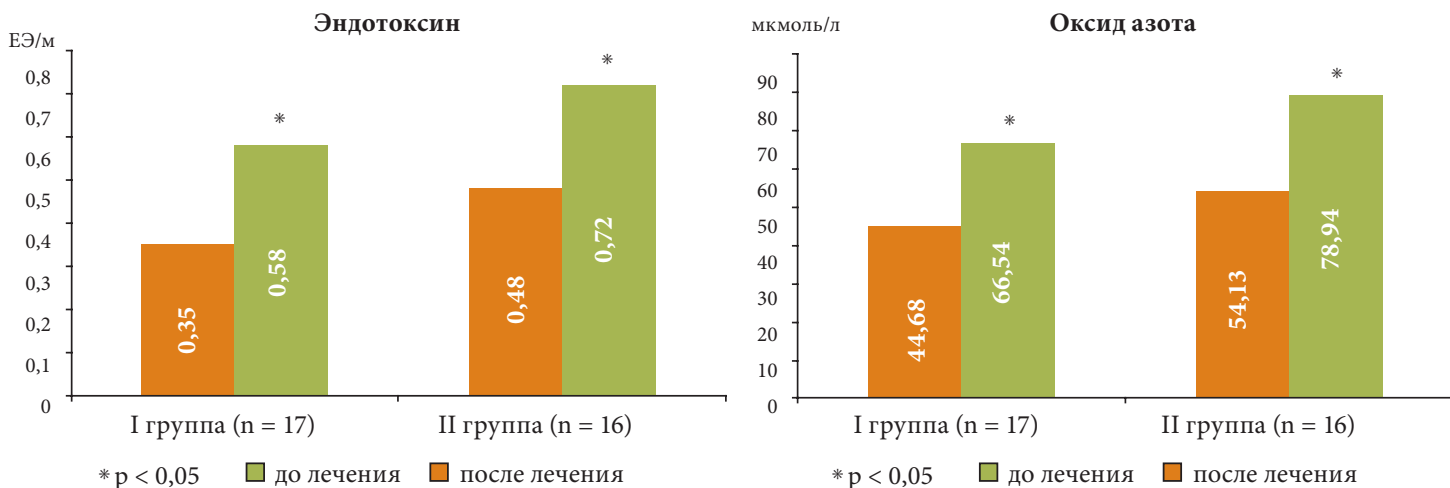


Рис. 12. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии аторвастатином

ных КЖК – изомасляной и изовалериановой – происходит в процессе метаболизма белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция рН внутрикишечного содержимого. Локально КЖК определяют снижение рН и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию, за счет выведения продуктов метаболизма белков [17].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обмена, активации местного и системного иммунитета и др. [3]. Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами. Важнейшими энергетическими источниками для нее являются углеводы: ди-, олиго- и полисахариды, не расщепляющиеся в просвете тонкой кишки, которые получили название пребиотиков. Для нормальной жизнедеятельности бактериям толстой кишки необходимы также витамины, некоторые из них синтезируют сами бактерии.

Итак, кишечная микрофлора выполняет многочисленные функции, жизненно необходимые для макроорганизма. Целью исследования была оценка состояния кишечной микрофлоры, качественного и количественного состава продуктов, характеризующих метаболическую активность микроорганизмов, а также определение роли коррекции дисбиоза в лечении больных с атерогенной дислипидемией и НАЖБП.

Материалы и методы исследования

Проведены клинические наблюдения за 108 больными, из них 72 женщины (66,7%) и 36 мужчин (33,3%) в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст – 53,0 ± 9,32 года) с различными типами дислипидемии (по Фредриксону, 1967 г.). Больные находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в отделении сочетанных заболеваний органов пищеварения ЦНИИГ.

В исследовании участвовали больные с морбидным ожирением (ОТ/ОБ > 0,9, ИМТ > 30 кг/м²) и дислипидемией. В течение 3 месяцев до начала исследования больные не принимали гиполипидемические препараты, кишечные антисептики, пре- и пробиотики. Критерии исключения больных: возраст старше 70 лет, органические заболевания толстого кишечника, вторичное ожирение (церебральное: опу-

холи головного мозга, травма основания черепа и последствия хирургических операций, синдром пустого турецкого седла, травмы черепа, воспалительные заболевания (энцефалит и др.); эндокринное: гипопитарное, гипотиреоидное, надпочечниковое; ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков), наличие гепатита другой этиологии (вирусной, алиментарной), отказ больного от исследования.

У всех обследуемых больных кроме тщательного сбора анамнеза и клинического обследования проводили оценку биохимических показателей крови (липидного спектра: общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды; показателей функции печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)), исследование КЖК в кале методом газожидкостного хроматографического анализа, определение степени выраженности дисбиоза кишечника по классификации Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанской (1977 г.), а также проводилось определение уровня эндотоксина и оксида азота в сыворотке крови (по методу В.А. Метельской, 2005 г.). Указанные исследования проводились до и после лечения. Кроме этого, проводилось серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов (В, С)

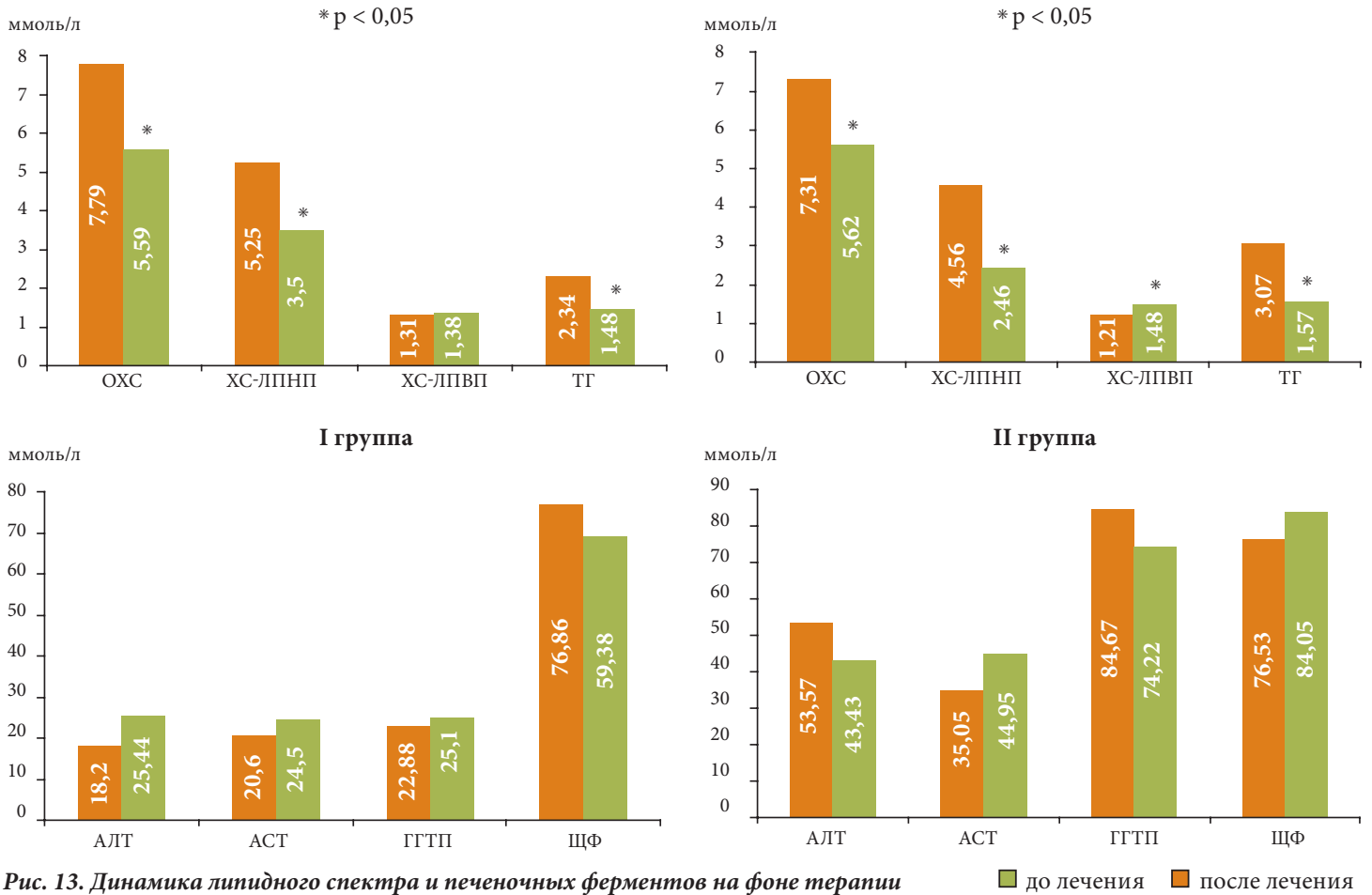


Рис. 13. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии статином и пробиотиком

иммуноферментным методом, а также исследование крови на АМА-М2 и АНА. Также 34 больным провели пункционную биопсию печени с изучением гистологической картины.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от стадии НАЖБП (рис. 5): 1 группа – пациенты с НАЖБП в стадии стеатоза; 2 группа – пациенты с НАЖБП в стадии стеатогепатита.

По проводимой терапии больные были разделены на 3 подгруппы:

- 1) подгруппа А – больные, получавшие гиполлипдемическую терапию (статины 10 мг);
- 2) подгруппа Б – больные, получавшие пробиотик;
- 3) подгруппа В – больные, получавшие пробиотик в комбинации с гиполлипдемической терапией (статины 10 мг).

Для обработки данных был использован стандартный статисти-

ческий пакет Statistica 6.0 с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона – Уитни-Манна). Критический уровень значимости в исследовании принимался $\leq 0,05$.

Результаты исследования

Исходно в биохимическом анализе крови повышение уровня АЛТ отмечалось у 24% больных, АСТ – у 23%, ГГТП – у 48,6%, ЩФ – у 6,6% больных. У этой же группы больных при проведении пункционной биопсии печени определялись признаки неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 6), внутريدольковые инфильтраты (рис. 7), реже портальное воспаление, перигепатоцеллюлярный фиброз и перипортальный фиброз (рис. 8), а также изменения мелких желчных протоков (рис. 9): пери-

дуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктул. Однако в ходе исследования не выявлено прямой корреляции между биохимическими показателями функции печени и тяжестью морфологических изменений (появление морфологических признаков стеатогепатита предшествует развитию цитолитического и холестатического синдромов по данным лабораторного обследования).

В анализе кала на флору у части больных (68%) отмечалось уменьшение количества бифидобактерий ($6,67 \times 10^7 \pm 0,48 \times 10^7$), а также в ряде случаев увеличение условно-патогенной и наличие патогенной микрофлоры. До лечения у всех больных диагностировано снижение суммарного количества КЖК в кале.

Исследование не показало достоверной связи дисбиоза толстой

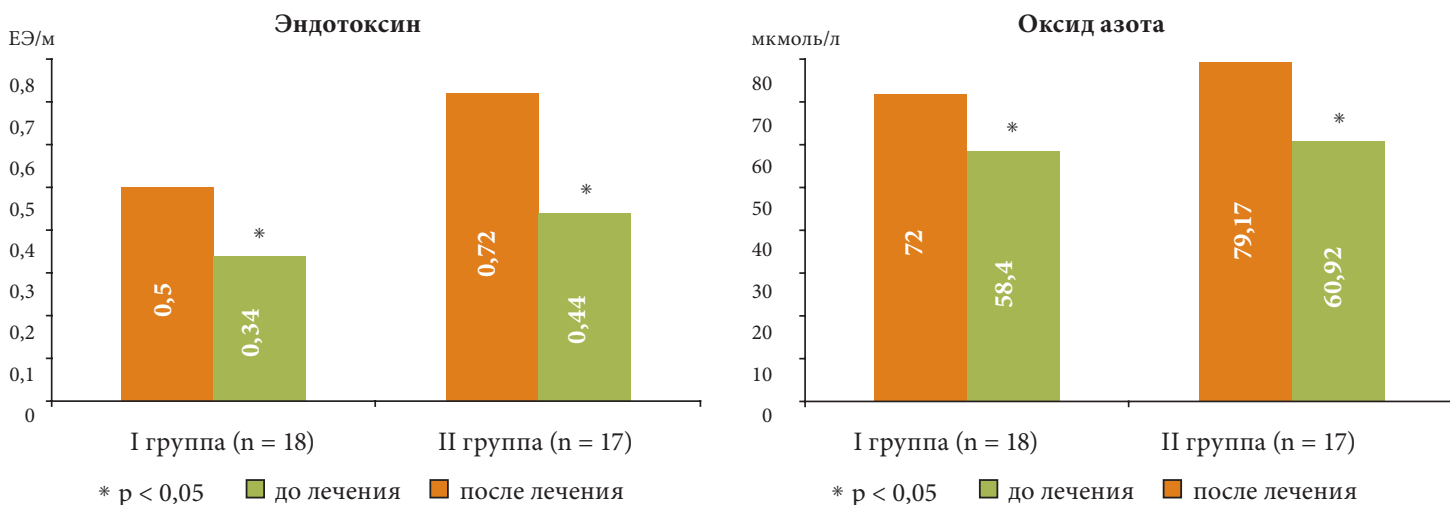


Рис. 14. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии статином и пробиотиком

кишки и количества КЖК в крови с уровнем липидов в крови. Однако в 100% случаев определялось повышение эндотоксина ($0,37 \pm 0,01$) и оксида азота ($72,25 \pm 2,22$) в крови (нормальные значения: эндотоксин $0,18 \pm 0,05$ ЕЭ/мл, оксид азота $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л). Следует отметить, что данные показатели были достоверно выше в группе больных с печеночной гиперферментемией (рис. 10).

На фоне терапии статином отмечался выраженный гиполипидемический эффект (рис. 11), однако данная терапия была менее эффективна у больных со стеатогепатитом, а также вызывала повышение уровня ферментов печени (рис. 11). Уровень КЖК существенно не менялся, однако эндотоксин и оксид азота в крови были достоверно выше в обеих группах больных (рис. 12).

Лечение пробиотиком не оказывало гиполипидемического действия, но улучшало показатели печеночного обмена и состава кишечной микрофлоры, о чем свидетельствует повышение суммарного количества КЖК в кале и крови и снижение эндотоксина и оксида азота в крови.

Комбинированная терапия пробиотиком и статином оказала более выраженный гиполипидемический эффект при отсутствии значительного повышения уровня ферментов печени (рис. 13). Од-

нако наблюдалось одновременное увеличение уровня КЖК и снижение содержания эндотоксина и оксида азота в крови (рис. 14), что отражает их роль в патогенезе атерогенной дислипидемии.

Выводы

1. У больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с повышенной активностью печеночных ферментов наблюдается увеличение содержания в крови эндотоксина в 1,5 раза и оксида азота в 1,2 раза, по сравнению с группой больных с нормальным уровнем печеночных ферментов ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция содержания эндотоксина и оксида азота с уровнем АСТ ($r = 0,34$), ГГТП ($r = 0,88$ и $r = 0,86$ соответственно) ($p < 0,05$), что доказывает участие указанных метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП.

2. Показатели суммарного количества короткоцепочечных жирных кислот и анаэробного индекса в кале и крови малоинформативны в диагностике НАЖБП: коэффициент корреляции данных показателей с уровнем печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) и липидным спектром менее 0,2 ($r < 0,2$).

3. Эндотоксин и оксид азота могут быть использованы в качестве маркеров развития неалкогольного стеатогепатита. При повышении эндотоксина и оксида азота

выявлено прогрессирование воспалительной инфильтрации печени, о чем свидетельствует повышение индекса гистологической активности ($r = 0,84$ и $r = 0,69$ соответственно).

4. Применение пробиотиков у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита способствует снижению активности печеночных ферментов (АЛТ на 38,5%, АСТ на 30%, ГГТП на 33,2%).

5. При назначении монотерапии пробиотиками у больных НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечена тенденция к снижению общего холестерина у 12% больных, ХС-ЛПНП – у 10%, триглицеридов – у 7% ($p > 0,05$).

6. Комбинированная терапия статином и пробиотиками оказывает достоверный гиполипидемический эффект в обеих группах (в I группе общий холестерин снизился на 28%, ХС-ЛПНП на 33%, триглицериды на 36%, во II группе – на 23%, 46% и 49% соответственно, $p < 0,05$), сопровождается снижением эндотоксина (на 32% в I группе, 38,9% во II группе, $p < 0,05$), оксида азота (на 18,9% в I группе и 23,1% во II группе, $p < 0,05$). Отмечено уменьшение гепатотоксического эффекта статинов (в I группе статистически значимого повышения печеночных ферментов не отмечено, во II группе выявлена тенденция к снижению АЛТ на 19%, ГГТП на 12%, $p > 0,05$). ☉

Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему

Д.м.н., проф. И.Г. БАКУЛИН, к.м.н. Ю.Г. САНДЛЕР

Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты лечения гепатита С

По данным ВОЗ, в 2007 г. число носителей вируса гепатита С в мире составляло около 180 млн человек (то есть 3% населения планеты). При этом ежегодно регистрировалось 3–4 млн новых случаев гепатита С. Можно предположить, что рост заболеваемости будет сохраняться на том же уровне, в первую очередь из-за отсутствия профилактических вакцин против HCV-инфекции. В подтверждение сказанному, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, в России за последние 10 лет наблюдается постоянная тенденция к повышению заболеваемости ХГС, уровень которой в 2009 г. составил почти 41 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Кроме того, не вызывает сомнения факт, что ХГС является наиболее частой причиной развития цирроза печени (ЦП), печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, как следствие, основным показанием к ортотопической транс-

Лечение хронического гепатита С (ХГС) – одна из самых обсуждаемых тем в гастроэнтерологии и гепатологии. Связано это с высоким удельным весом ХГС в структуре хронических заболеваний печени как в нашей стране, так и за рубежом. В последние годы в лечении данной нозологии достигнуты немалые успехи. В статье обсуждаются результаты современной противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с ХГС, особое внимание уделяется препаратам с прямым антивирусным действием (ингибиторы протеаз и полимераз).

плантации печени (ОТП) в развитых странах [1]. Следует также помнить, что в 65–85% случаев острая HCV-инфекция переходит в хроническую.

В связи с вышеизложенным важное значение имеет прогноз заболеваемости на ближайшие десятилетия. Специалисты подсчитали, как будет прогрессировать частота HCV-ассоциированных заболеваний в США в течение 20 лет, начиная с 2009 г. (рис. 2). Было показано, что число больных с «продвинутой» стадией заболевания (выраженный фиброз/цирроз печени) к 2029 г.

увеличится в 4 раза. Прогнозируется, что еще больше увеличится частота ГЦК и число ОТП по поводу HCV-инфекции, примерно так же вырастут и затраты на медицинское обеспечение данной категории пациентов. По-видимому, следует ожидать похожей динамики HCV-ассоциированных заболеваний и в нашей стране.

В последние годы достаточно часто обсуждаются вопросы фармакоэкономики ПВТ, которые, на наш взгляд, связаны с достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО).



Основные диагностические мероприятия при хроническом гепатите С

- физикальные данные (с оценкой ИМТ);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, сахар, инсулин, железо, ферритин, ОЖСС), коагулограмма (МНО, АЧТВ), аутоантитела (по показаниям), криоглобулины (по показаниям);
- анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, а-ТПО);
- анализ крови на HCV РНК (качественный + количественный), генотип HCV;
- УЗИ печени, селезенки, воротной и селезеночной вены;
- пункционная биопсия печени или неинвазивная диагностика фиброза печени (эластометрия, фибротесты);
- анализ крови на α-фетопротеин;
- анализ крови на HBsAg, а-HIV;
- анализ крови на генетические маркеры: IL-28B (CC, CT, TT).

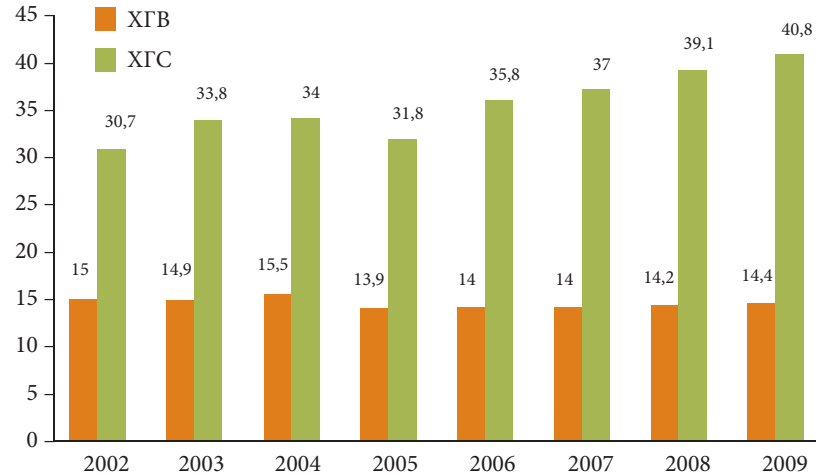


Рис. 1. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в РФ в 2002–2009 гг. (на 100 тыс. населения) [19]

На сегодняшний день имеются данные, что при наличии УВО вероятность авиремии в течение 5 лет превышает 99%, а достижение УВО может свидетельствовать о клиническом излечении больного ХГС [2].

С другой стороны, один из последних метаанализов, посвященных значению УВО, показал, что частота декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти от заболеваний печени у больных ХГС с выраженным фиброзом в случаях терапевтической неудачи составляет около 2–3% в год, в то время как у пациентов, достигших УВО, относительный риск составил лишь 0,16–0,23% [3]. Приводятся также данные, что экономическая эффективность противовирусного лечения ХГС сопоставима с эффективностью таких

широко проводимых лечебно-профилактических мероприятий, как лечение артериальной гипертонии, скрининг на рак молочной железы и колоректальный рак и т.д. (Wright J., Weinstein M., 1998).

Современные подходы к диагностике при ХГС

ХГС у большинства пациентов имеет мало- или бессимптомное течение, что требует точности при выполнении диагностических тестов у пациентов данной категории. Выполнение диагностического алгоритма необходимо не столько для установления полного диагноза с указанием стадии заболевания, уровня репликации, генотипа HCV, осложнений, сколько для представления так называемого портрета пациента, который позволяет правильно оценить показания и противопоказания для ПВТ, выявить благоприятные и неблагоприятные предикторы для достижения УВО, исключить или выявить сопутствующие заболевания, коррекция которых может потребоваться в процессе лечения, определить «базальный» уровень лабораторных показателей, мониторинг которых требуется при проведении ПВТ. Необходимо, на наш взгляд, по-прежнему выделять группу пациентов, которые имеют один или несколько неблагоприятных пре-

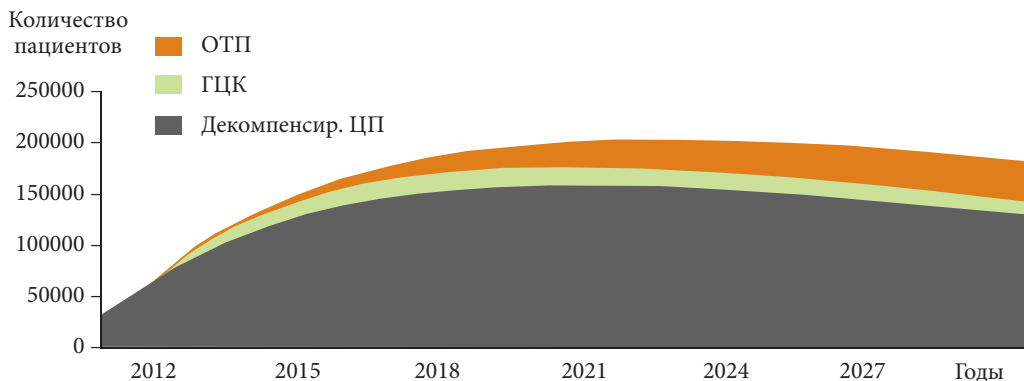


Рис. 2. Прогноз прогрессирования HCV-ассоциированных заболеваний печени в 2012–2027 гг. в США



дикторов (так называемая группа «трудных» пациентов), которые могут привести к неудачным результатам ПВТ.

В течение последнего года активно обсуждается возможность применения в качестве диагностических тестов различных генетических маркеров у пациентов с ХГС. К настоящему времени доказано, что интерлейкин-28В (IL-28В) может рассматриваться как один из самых «сильных» предикторов УВО. В частности, было показано, что генотип С/С является самым «сильным» предиктором УВО у нелеченых пациентов с 1 генотипом (OR = 5,2; 95-процентный ДИ 4,1–6,7; $p < 0,001$) по сравнению с генотипами СТ и ТТ [4]. Причем этот маркер может служить предиктором как у пациентов с высокой, так и с низкой вирусемией. В настоящее время данный показатель активно используется в клинической практике за рубежом, и мы надеемся, что в ближайшее время этот тест войдет в рутинную практику в нашей стране. Надо понимать, что применение указанного теста позволит использовать его не только для прогноза УВО перед лечением, но и для выбора правильной тактики лечения у пациентов без быстрого вирусологического ответа.

Современные подходы к ПВТ

Прежде всего, хотелось бы подчеркнуть, что современные подходы к ПВТ отнюдь не являются догмой, их можно рассматривать как точку отсчета на пороге новой эры прямых антивирусных агентов (в зарубежной литературе часто используется термин DAA – direct-antiviral agent). Принципы терапии укладываются в понимание и знание ответов на представленные ниже вопросы:

- Каковы цели терапии?
- Кого лечить?
- Чем лечить?
- Как долго лечить?
- Каковы правила мониторинга?

Цели терапии. В настоящее время считается, что основная цель

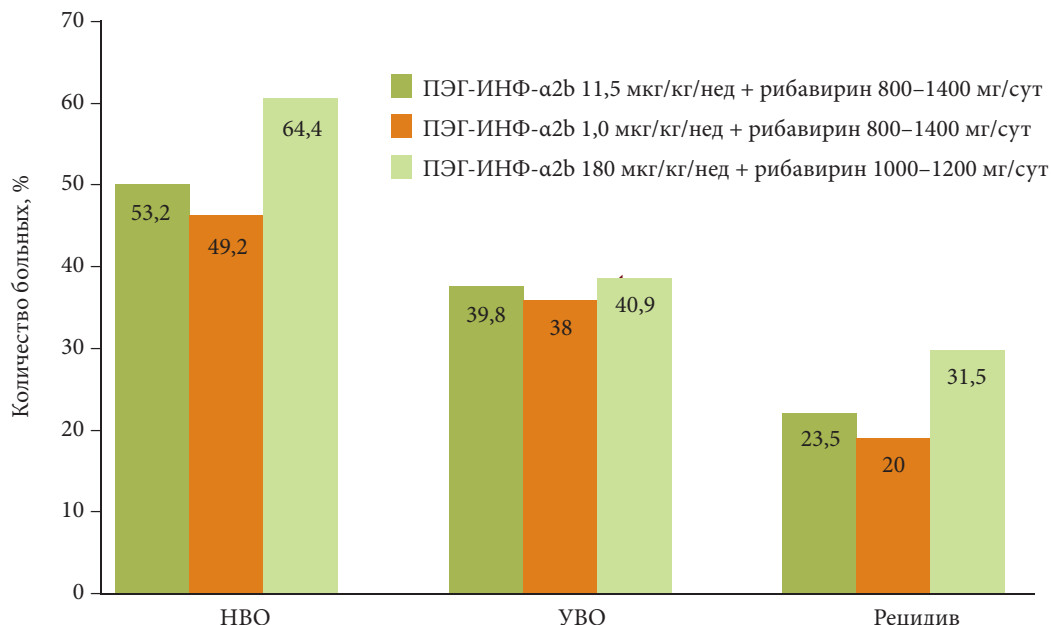


Рис. 3. Сравнительная эффективность ПЭГ-ИФН-α2а и ПЭГ-ИФН-α2b по результатам IDEAL (n = 3070)

ПВТ – стойкое подавление репликации HCV и достижение УВО, который определяется как отсутствие вирусной РНК в сыворотке крови пациента через 24 недели после окончания противовирусного лечения. При этом доказано: УВО улучшает прогноз заболевания вплоть до полного пожизненного излечения (D.R. Nelson, G.L. Davis, I. Jacobson и соавт., 2009).

Основываясь на данных последних и наиболее представительных клинических исследований, можно утверждать, что в случаях гепатита, вызванного 2 и 3 генотипом вируса, при применении пегилированного интерферона-α (ПЭГ-ИФН-α) и рибавирина УВО составляет 67–82% [5–8]. При 1 генотипе эффективность лечения ниже: УВО составляет 39–44% [5, 8–11].

Таблица 1. Принципы лабораторного мониторинга при проведении терапии ПЭГ-ИФН-α и рибавирином

Мероприятия	Сроки
При проведении терапии	
Общий анализ крови	Каждые 4 нед. / по требованию
Биохимический анализ крови	
HCV РНК (колич./кач.)	Неделя 4, 12, 24, 36, 48
ТТГ	Каждые 12 нед.
После терапии	
Общий анализ крови	Неделя 12, 24, 48, 96
Биохимический анализ крови	
ТТГ	
HCV РНК (кач.)	



Кого лечить? Если в начале 2000-х гг. большинство экспертов, учитывая низкую эффективность ПВТ (5–15%), высказывались в пользу выжидательной тактики, то в настоящее время такой подход пересмотрен. Сейчас считается, что все пациенты должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для ПВТ. Исключение могут составлять пациенты с неблагоприятным генотипом IL-28B (в первую очередь TT) при невозможности включения в схему ПВТ прямых противовирусных агентов.

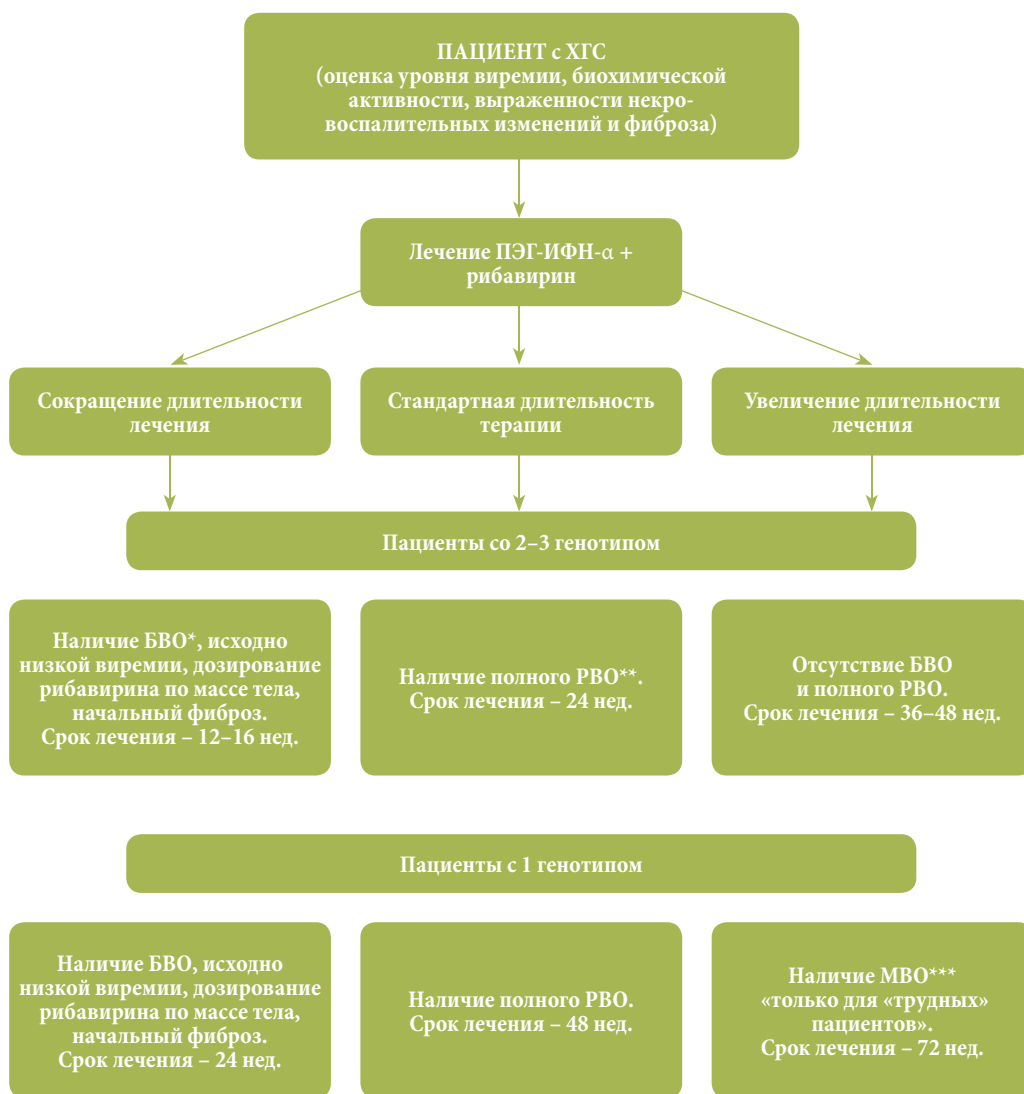
К вопросу «Чем лечить?», несомненно, следует подходить с позиции доказательной медицины. Стандартом лечения во всем мире считается комбинация ПЭГ-ИФН-α и рибавирина. При выборе между ПЭГ-ИФН-α2a (Пегасис) и ПЭГ-ИФН-α2b (Пегинтрон) следует руководствоваться результатами самого доказательного на сегодняшний день клинического исследования в этой области IDEAL (международное мультицентровое проспективное сравнительное), в ко-

тором было показано отсутствие достоверной разницы в достижении УВО (рис. 3) при применении указанных лекарственных препаратов [12].

Важным является вопрос «Как долго лечить?». Стандартная длительность терапии составляет 48 недель при 1 и 4 генотипе HCV; при 2 и 3 генотипе – 24 недели. Однако в настоящее время считается, что длительность ПВТ зависит от вирусологического ответа (в зарубежной литературе используется термин response-guided strategy). Речь идет об индивидуализации подхода к лечению пациента на основе оценки динамики вирусной нагрузки. При этом обсуждается как возможность сокращения, так и пролонгирования (в ряде случаев) сроков ПВТ с позиции доказательной медицины [13]. Указанный подход или алгоритм выбора длительности терапии (рис. 4) должен включать ряд важнейших критериев: наличие быстрого вирусологического ответа (БВО), исходная вирусемия, отсутствие фиброза или его начальных проявлений, а также дозирование рибавирина в зависимости от массы тела.

Так, в случае 2–3 генотипа при наличии низкой исходной вирусемии (менее 400000 МЕ/мл) и БВО, при отсутствии выраженного фиброза/цирроза, а также при назначении рибавирина в зависимости от массы тела сроки ПВТ могут быть сокращены с 24 до 16 недель. У пациентов с 1 генотипом при наличии перечисленных условий длительность ПВТ может быть сокращена с 48 до 24 недель. С другой стороны, при наличии медленного вирусологического ответа у пациентов с 1 генотипом сроки терапии могут быть увеличены до 72 недель.

Следует иметь в виду, что уменьшение длительности ПВТ будет способствовать не только сокращению расходов на лечение, но и позволит избежать возможных нежелательных явлений (НЯ), а также обеспечит повышение приверженности пациентов к терапии.



* БВО – быстрый вирусологический ответ.

** РВО – ранний вирусологический ответ.

*** МВО – медленный вирусологический ответ.

Рис. 4. Алгоритм выбора длительности терапии у пациентов с ХГС



Принципы и правила мониторинга. Как известно, мониторинг при проведении любого вида лечения включает 3 основных направления: эффективность, безопасность и приверженность. Основная задача – наиболее ранняя оценка эффективности терапии, что достигается с помощью оценки динамики вирусной нагрузки. К настоящему времени получены убедительные данные, что БВО (то есть отрицательная HCV РНК после 4 недель терапии) является самым сильным предиктором УВО. Вместе с тем достаточно важным предиктором остается полный ранний вирусологический ответ (рис. 5) [14]. Другая задача мониторинга – безопасность лечения. При этом важно уметь не только диагностировать, но и эффективно проводить коррекцию возможных НЯ. Особенно важными среди таковых считаются гематологические НЯ. Достижением современного этапа является доказательство того, что не существует корреляции между частотой инфекционных осложнений и нейтропенией [16, 17], частотой кровотечений и снижением тромбоцитов [18] при проведении ПВТ, что позволяет пе-

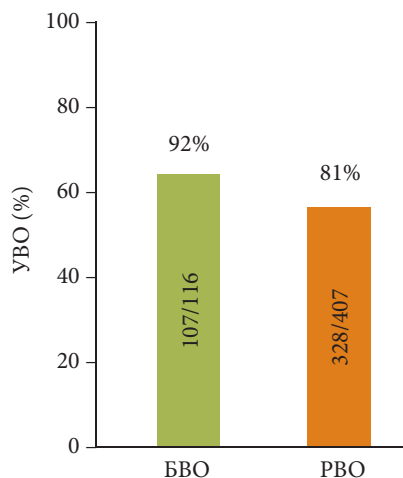


Рис. 5. Частота УВО при достижении БВО и РВО у пациентов с 1 генотипом HCV (n = 1019) при терапии ПЭГ-ИНФ-α2b и рибавирином

рассмотреть существующие рекомендации по модификации дозы противовирусных препаратов. Терапевтические подходы, рекомендованные фирмами-производителями в зависимости от степени снижения гематологических показателей, представлены в таблице 3. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что

критерии анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, рекомендуемые сегодня для модификации дозы и отмены ПВТ, индивидуальны. При этом большое значение приобретают подходы, связанные не с модификацией дозы, а с использованием препаратов, стимулирующих различные звенья гемопоэза (рис. 6). Так, при развитии анемии ниже 100 г/л рекомендуется подкожное введение эритропоэтина-α (или -β) (Эпокрин, Рекормон) в дозах 8–40 тыс. ЕД/нед (2–3 раза

Результаты исследования показали, что длительная терапия поддерживающими дозами ПЭГ-ИНФ-α у пациентов с ЦП не приводит к каким-либо достоверным положительным эффектам по сравнению с группой без лечения по таким критериям, как выживаемость, прогрессирование фиброза, частота декомпенсаций и частота развития ГЦК.



Рис. 6. Алгоритм коррекции гематологических нежелательных явлений

в неделю). При развитии нейтропении (< 750/мкл) и лейкопении (< 1500/мкл) рекомендуется подкожное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – филграстима (Нейпоген, Грасальва, Лейкостим) по 300 мкг в режиме от 1–2 раз в неделю до 1 раза в 2–3 недели под контролем соответствующих показателей крови. Кроме того, в настоящее время проходят клинические исследования по изучению эффективности и безопасности агонистов рецептора тромбопоэтина (Ромпластин, Элтромбопаг) для оценки возможности применения указанных фармакологических агентов при ХГС. Применение препаратов, стимулирующих гемопоэз, обуслов-



Таблица 2. Терапевтическая тактика при гематологических нежелательных эффектах

Гематологические показатели	Снижение дозы ПЭГ-ИФН-α или РБВ	Прекращение лечения
Гемолитическая анемия	< 100 г/л или снижение на 20 г/л	< 85 г/л
Лейкоциты	< 1500/мкл	< 1000/мкл
Нейтрофилы	< 750/мкл	< 500/мкл
Тромбоциты	< 50000/мкл	< 25000/мкл

лено, в первую очередь, необходимостью выполнять правило «80 + 80 + 80»: кумулятивная доза ИФН и рибавирина, полученная пациентом, должна составлять не менее 80% от назначенных доз, общая длительность лечения – не менее 80% от необходимой продолжительности терапии.

Появление в клинической практике ингибиторов протеазы открывает новые перспективы повышения эффективности ПВТ.

В то же время, несмотря на несомненные успехи ПВТ, у части пациентов с ХГС терапия оказывается неэффективной (так называемые не-респондеры). По прогнозам ведущих экспертов, число не-респондеров к концу 2011 г. достигнет в мире более 500 тыс. человек. В связи с этим особенно важно появление в клинической практике первых ингибиторов протеазы NS3/4A (Боцепревивер, Телапревивер), которые показаны в первую очередь для указанной категории пациентов и будут применяться в качестве третьего компонента в известной стандартной схеме (ПЭГ-ИФН-α + рибавирин). К сожалению, в клинических исследованиях тройная терапия показала большее количество неже-

лательных явлений, в том числе таких, как анемия, сыпь, извращение вкуса и другие, которые, по-видимому, будут являться лимитирующим фактором для полноценной ПВТ.

Достижением последних лет явились итоги клинического исследования HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) по изучению эффективности длительной поддерживающей терапии у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе ХГС. Результаты исследования показали, что длительная терапия поддерживающими дозами ПЭГ-ИФН-α у пациентов ЦП не приводит к каким-либо достоверным положительным эффектам по сравнению с группой без лечения по таким критериям, как выживаемость, прогрессирование фиброза, частота декомпенсаций и частота развития ГЦК [15], что вызывает необходимость применения более агрессивной тактики лечения уже на стадии начального и тем более продвинутого фиброза. С другой стороны, ПВТ у больных с ЦП может рассматриваться «запоздалым» мероприятием, учитывая еще и полиморбидность указанной категории пациентов, потенциально низкую частоту УВО, повышенную частоту развития у них нежелательных явлений.

Заключение

Лечение ХГС остается серьезной медико-социальной проблемой. Современные подходы к противовирусному лечению при ХГС во многих случаях требуют от

специалистов не только понимания закономерностей инфекционного процесса, но и информированности в области достижений современной медицинской науки и фармацевтики с позиций доказательной медицины. За последние годы произошла ревизия взглядов на показания, противопоказания, фармакоэкономические показатели противовирусной терапии. Ожидаемый эффект от лечения включает эрадикацию вируса, улучшение морфологии печени, снижение инфицированности населения и уменьшение риска развития гепатоцеллюлярного рака.

Современные подходы к противовирусной терапии пациентов с ХГС включают:

- оценку благоприятных и неблагоприятных предикторов эффективности ПВТ;
- выбор антивирусных агентов;
- мониторинг эффективности (на основании динамики вирусной нагрузки или response-guided strategy) и безопасности (диагностика и коррекция нежелательных явлений).

Указанные положения особенно актуальны при применении новых антивирусных препаратов. Появление в клинической практике ингибиторов протеазы открывает новые перспективы повышения эффективности ПВТ. В то же время существует риск увеличения частоты различных нежелательных явлений, а также развития резистентности к новым антивирусным агентам, что потребует от специалистов, занимающихся лечением ХГС, еще больших знаний и опыта. ☺

Литература
→ с. 95



Я победил
Гепатит С

с доказанной
эффективностью
ПегИнтрона®

ПегИнтрон®

Пегинтерферон альфа-2b

Сила, побеждающая вирус

Краткая информация о препарате ПегИнтрон® (пегинтерферон альфа-2b). Внимание! Полную информацию о препарате ПегИнтрон смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: лиофилизат в стеклянных флаконах по 2 мл в дозировке 50, 80, 100, 120 или 150 мкг ПегИнтрона в 0,5 мл раствора; шприц-ручки с дозировкой 50, 80, 100, 120 или 150 мкг пегинтерферона в 0,5 мл. **Показания:** лечение больных старше 18 лет хроническим гепатитом В при отсутствии декомпенсации заболевания печени, больных старше 18 лет хроническим гепатитом С при отсутствии декомпенсации заболевания печени, включая больных с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией (коинфекцией). Общепринятым оптимальным лечение хронического гепатита С является комбинированная терапия препаратами интерферона альфа-2b (в том числе и пегилированного) и рибавирином, включая пациентов, которым лечение ранее не проводилось, в том числе с клинически стабильной ВИЧ-инфекцией, а также пациентов, у которых предшествующая терапия интерфероном альфа (пегилированным и непегилированным) и рибавирином или монотерапия интерфероном альфа оказалась неэффективной. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата, к любому интерферону; аутоиммунное заболевание в анамнезе, в т.ч. гепатит; тяжелое психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 месяцев; нарушение функции щитовидной железы, не контролируемое медикаментозно; нарушение функции почек – клиренс креатинина менее 50 мл/мин (при применении в комбинации с рибавирином); декомпенсированное заболевание печени; эпилепсия и/или нарушение функции ЦНС, беременность, в том числе у женщины – партнерши пациента, грудное вскармливание. **Терапия** ПегИнтроном должна быть начата и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения больных гепатитом В и/или С. При лечении гепатита В ПегИнтрон назначается подкожно в дозе от 1,0 до 1,5 мкг/кг/нед в течение от 24 до 52 недель. При комбинированной терапии гепатита С с рибавирином ПегИнтрон назначают в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг/кг/нед. Продолжительность терапии: при генотипе 1 HCV - 24 или 48 недель, при генотипе 2 и 3 HCV - 24 недели; рекомендуемая продолжительность терапии у ВИЧ-инфицированных составляет 48 недель, независимо от генотипа вируса. Рекомендуемая продолжительность повторного курса терапии у пациентов, не ответивших на первичный курс терапии, составляет 48 недель независимо от генотипа вируса. **Побочные явления:** головная боль, боль, воспаление в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, лихорадка, депрессия, боль в суставах, тошнота, алоpecia, мышечно-скелетные боли, раздражительность, гриппоподобные симптомы, бессонница, диарея, боль в животе, астения, фарингит, снижение массы тела, анорексия, чувство тревоги, нарушение концентрации внимания, головокружение, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тахикардия, ринит, извращения вкуса (>10 %). **С осторожностью** применять при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и/или аритмии, нарушении функции печени и почек, лихорадке, гидратации, заболеваниях, приводящих к инвалидизации, изменениях в легких, изменениях органа зрения, изменениях со стороны зубов и периодонта, изменениях щитовидной железы, псориазе, саркоидозе, пересадке органов.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел противовирусных препаратов ООО "МСД Фармасьютикалс"
Адрес: 119049, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2; тел. (495) 916 7100.
Для медицинских специалистов. SP-PR-HEP-04-02/10



ЦНИИ
гастроэнтерологии
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени

Д.м.н. Е.В. ГОЛОВАНОВА

В статье анализируется действие урсodeоксихолевой кислоты (УДХК – Урсосан) в патогенетической терапии лекарственных поражений печени. На основании клинической практики автор делает вывод, что УДХК частично снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Применение УДХК (Урсосан) обеспечивает цито- и гепатопротективный, антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффекты.

Одной из актуальных проблем современной медицины является полипрагмазия. Употребление пациентами различных лекарственных средств постоянно растет как в связи с назначениями врачей, так и без них. При этом практически любой лекарственный препарат (ЛП) способен вызвать повреждение печени. Гепатотоксичность лекарственного препарата является причиной желтухи в 2–5% случаев среди всех госпитализированных больных и в 25–50% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются причиной раз-

вития фульминантного гепатита (ФГ) в 12% случаев. Исключением является парацетамол, который сам по себе является причиной почти половины случаев ФГ [2, 10, 20].

Патогенез лекарственных поражений печени

По гепатотоксичности выделяют две основные группы препаратов (табл. 1).

1. Обладающие непосредственной токсичностью, определяемой превышением разовых и курсовых доз (истинная дозозависимая гепатотоксичность).
2. Вызывающие повреждение печени у лиц с индивидуальной не-

переносимостью данного препарата, не зависящие от дозы [20, 23, 27], по типу реакции идиосинкразии.

К первой группе (истинные гепатотоксины) относят гепатотоксины прямого (например, парацетамол) и опосредованного действия (антиметаболиты и родственные соединения). Последние вызывают поражение гепатоцитов в результате метаболитических реакций в организме. Среди гепатотоксинов опосредованного действия выделяют препараты с цитотоксическим (тетрациклин), холестатическим (анаболики) и канцерогенным эффектом [1, 2, 10, 12].

Однако большинство лекарственных реакций обусловлено идиосинкразией. Любой лекарственный препарат, независимо от используемой дозы, может вызвать реакцию идиосинкразии, которая возникает, как правило, через определенный промежуток времени и может привести к летальному исходу, если препарат не отменить. Вместе с тем при использовании некоторых ЛП (например, изониазида) может развиваться повреждение печени, которое самостоятельно регрессирует даже при продолжении лечения [1, 11, 12, 20].

Мишенью действия препаратов могут быть либо транспортные системы мембран клеток печени, либо эпителий желчных про-



Таблица 1. Критерии, позволяющие различить токсические и идиосинкразические поражения печени при действии экзогенных веществ [4]

Критерии	Токсические поражения печени	Идиосинкразические поражения печени
Предсказуемые	Да	Нет
Дозозависимые	Да	Нет
Воспроизводимые в экспериментах на животных	Да	Нет
Поражения других органов (например, почек)	Возможны	Очень редко

токов [13, 14, 18]. Для лекарственного гепатита характерно повреждение митохондрий и микросом, некроз гепатоцитов, стеатоз, холестаза. Часто развиваются аутоиммунные повреждения, фиброз, редко – канцерогенез.

Чаще всего некроз гепатоцитов вызывают диклофенак, парацетамол, ловастатин, изониазид; холестаза – эстрогены, макролиды, хлорпромазин; стеатоз – амиодарон, тамоксифен, ацетилсалициловая кислота, нуклеозидные аналоги, аутоиммунные повреждения – метилдопа, нитрофурантоин, ловастатин, фиброз – метотрексат, ретинол, опухоли – анаболические стероиды, пероральные контрацептивы.

Некоторые типичные гепатотоксические эффекты представлены в таблице 2 [3].

Печень является важнейшим органом метаболизма ЛП, в первую очередь при пероральном приеме. Большинство лекарственных препаратов проникает через мембрану гепатоцитов посредством диффузии из синусоидов, далее связывается со специфическими внутриклеточными белками, которые транспортируют ЛП в эндоплазматический ретикулум, где осуществляются основные процессы метаболизма, а также в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь.

Метаболизм лекарств в печени осуществляется в три этапа:

1) гидроксирование (окисление) с участием ферментов цитохрома Р-450;

2) биотрансформация (связывание метаболитов ЛП с глутатионом, сульфатом, глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений);

3) активный транспорт конъюгированных лекарственных метаболитов и их выделение с желчью и мочой [1, 2, 10, 11, 20].

Особенности метаболизма лекарств в печени определяются индивидуальными отличиями в структуре и функции окислительных систем и систем ацетилирования. Система цитохрома Р-450 имеет в своем составе более 50 изоферментов, которые кодируются различными генами. Изменение активности ферментов может стать причиной развития реакций идиосинкразии к отдельным препаратам. Так, повышение активности цитохромов Р-450 в результате их индукции (например, на фоне алкогольной интоксикации, курения, применения фенобарбитала, фенитоина, употребления грейпфрутового сока) приводит к изменению концентрации препаратов в плазме, что, в свою очередь, сопровождается резким повышением выработки токсичных метаболитов [2, 10, 11, 20].

Известны основные формы повреждения печени лекарственными препаратами: митохондриальная цитопатия, реакции гиперчувствительности, стеатогепатит, холестаза.

Митохондриальная цитопатия возникает в результате непосредственной или опосредованной (через снижение продукции АТФ) ингибции ферментов дыхатель-

ной цепи. Недостаток аэробного окисления в отсутствие метаболизма свободных жирных кислот приводит к накоплению лактата и свободных радикалов. Токсические метаболиты экскретируются желчью и повреждают эпителий желчных каналцев. Митохондриальные цитопатии возникают при приеме антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикалин, хлортетрацилин, метацилин), вальпроата натрия, аспирина и антиретровирусных (АРВ) препаратов [2, 5, 9].

Лекарственный стеатогепатит может развиваться при приеме синтетических эстрогенов, амиодарона, ацетилсалициловой кислоты, триметоприма/сульфаметоксазола, антагонистов кальция, аминохинолонов (делагил, плаквенил), АРВ-препаратов. Угнетение бета-окисления жирных кислот в митохондриях при токсическом воздействии ЛП нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть развитие цирроза печени. В редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, может развиваться фульминантный гепатит [2, 5, 11, 19].

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности обычно развивается через 2–4 недели лечения, особенно при повторном назначении препарата (нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатики, препараты хини-

гастроэнтерология



Таблица 2. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов

Гепатотоксический эффект	Препарат
Холестаз	Хлорпромазин Эстрогены в высоких дозах
Холестатический гепатит	НПВС Амоксициллин + клавулановая кислота Статины
Острый гепатит	Рифампицин Изониазид
Неалкогольный стеатогепатит	Амиодарон
Обструкция венозного оттока	Азатиоприн Бусульфан
Фиброз	Метотрексат

на, противосудорожные средства, сульфаниламиды). Возможен как гепатоцеллюлярный, так и холестатический тип поражения печени [12, 20, 23].

Развитие лекарственного холестаза обусловлено нарушением транспорта желчи, не зависящего от желчных кислот, подавлением активности Na⁺, K⁺-АТФазы, уменьшением текучести мембран синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. Внутривенный холестаз сопровождается гепатотоксичностью в связи с выраженными detergentными свойствами желчных кислот (ЖК), необходимыми для растворения желчи и эмульгирования жиров в просвете кишечника.

Накопление в печени ЖК приводит к гибели гепатоцитов в результате двух механизмов:

- 1) некроз клеток из-за снижения резистентности мембран и эмульгации их липидного числа;
- 2) апоптоз вследствие активации на мембранах клеточных «рецепторов смерти» Fas, TRAIL-R2, TNF-R1.

Роль апоптоза гепатоцитов в развитии ЛПП возрастает при наличии синдрома эндотоксикоза, который развивается в результате опухоле-

вой интоксикации и массивного лизиса опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов, а также у больных с фоновыми вирусными заболеваниями печени (хронические вирусные гепатиты В и С) при проведении противовирусной терапии.

Гепатоцеллюлярный ответ на эндотоксемию проявляется продукцией и высвобождением белков острой фазы, ингибированием глюконеогенеза, выходом кислых органических анионов (лактата) в кровь, снижением белково-синтетической функции печени, стимуляцией синтеза и секреции первичных медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов IL-6, IL-8). В результате действия TNF-α происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования, что приводит к индукции гепатоцеллюлярного апоптоза. Кроме того, избыточная секреция TNF-α ведет к увеличению объема гепатоцитов, что сопровождается быстрым формированием гепатомегалии.

Основная причина развития канальцевого холестаза – прием гормональных препаратов, содержащих в своем составе циклопентанпергидрофенантеновое кольцо – андрогенов и эстрогенов. Как правило, это пероральные эстроген- и гестагенсодержащие контрацептивы, андрогенные и анаболические стероиды. Степень выраженности холестаза зависит от содержания в препарате активных ингредиентов. Основное повреждающее действие оказывают эстрогены, прогестины могут его потенцировать. В результате приема гормональных препаратов нарушается ток желчи по канальцам, что, по-видимому, вызвано подавлением активности Na⁺, K⁺-АТФазы. Снижается текучесть мембран синусоидов. Нарушение плотности контактов повышает проницаемость стенки канальцев. Поражение цитоскелета приводит к снижению сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов и к канальцевому

холестазу [16]. Подобное поражение печени может также вызывать циклоспорин А. Канальцевый холестаз как проявление ЛПП встречается в клинической практике наиболее часто.

Паренхиматозно-канальцевый холестаз чаще всего развивается на фоне приема хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, макролидов, блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа, пероральных сахароснижающих препаратов – производных сульфонилмочевины.

Развитие **билиарного сладжа** на фоне приема некоторых лекарств объясняется изменением физико-химических свойств желчи в результате нарушения транспорта желчных кислот в печени и/или повышенным выделением липидов в желчь. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при приеме фибратов; стужение желчи в результате кристаллизации лекарственных веществ, выделяющихся с желчью, возможно при лечении цефтриаксоном и цефтазидимом.

Сосудистые/синусоидальные поражения. Некоторые препараты, в частности алкилирующие агенты, применяемые в онкологии, могут повреждать сосудистый эндотелий с развитием обструкции венозного оттока от печени. Известно, что длительный прием витамина А в чрезмерных дозах может приводить к повреждению синусоидов и развитию фиброза, в единичных случаях – к формированию портальной гипертензии [3].

Клиническая картина ЛПП

Клиническая картина ЛПП характеризуется многообразием симптомов, отсутствием их специфичности и большой вариабельностью проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности (желтуха, кожный зуд, лихорадка, тошнота, снижение аппетита) до активного гепатита с системными поражениями (геморрагический синдром, васкулиты, слюнотечение, ринит, лим-



фоаденопатия, миалгии, артралгии, эозинофилия, гемолиз и др.). В некоторых случаях в крови обнаруживаются аутоантитела.

Основным клиническим признаком канальцевого холестаза является кожный зуд. Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза и такими клиническими проявлениями, как гипераммониемия, лактацидоз, гипогликемия, полинейропатия, диспепсический синдром [2, 5, 9, 22, 23].

Аллергические гепатиты часто ассоциируются с лихорадкой, сыпью, артритом, кожным васкулитом, эозинофилией, гемолизом.

Лабораторная диагностика ЛПП

По типу биохимических изменений выделяют:

- печеночно-клеточный тип поражения, характеризующийся повышением уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) более 2 норм;
- холестатический тип, характеризующийся повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2 норм;
- смешанный тип, при котором повышен уровень обоих ферментов.

Одним из основных диагностических критериев ЛПП является нормализация биохимических проб после отмены препарата.

Диагностика и дифференциальная диагностика ЛПП

Диагностика медикаментозного поражения печени базируется прежде всего на анамнестических данных: прием гепатотоксичных препаратов или идиосинкразия на медикаменты в анамнезе. Необходимо получить информацию обо всех принимаемых пациентом препаратах (назначенных врачом и принимаемых самостоятельно) и уточнить информацию о гепатотоксичности этих лекарств по данным литературы. Важным моментом является выяснение временного интервала между прие-

мом препарата и началом заболевания – обычно от 4 дней до 8 недель [3]. Необходимо оценить эффект отмены препарата на основании функциональных биохимических проб (при цитолитическом типе поражения – около 2 месяцев, при холестатическом или смешанном – до 6 месяцев). В обязательном порядке исключаются вирусные гепатиты и заболевания желчных протоков. Для диагностики ЛПП и дифференциальной диагностики может потребоваться пункционная биопсия.

Морфологические изменения печени при ЛПП

Наиболее типичные морфологические признаки ЛПП включают гранулемы, значительную примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкую зону демаркации между участком некроза и непораженной паренхимой, а также выраженные «пестрые» некрозы, нередко – вовлечение в процесс желчных канальцев.

Морфологическими характеристиками лекарственного холестаза являются признаки собственно холестаза, в большей степени в III и I зонах ацинуса, повреждение гепатоцитов, выраженная воспалительная инфильтрация (преимущественно в портальных трактах) с большим количеством эозинофилов, образование гранулем [10]. Морфологическая картина при цитолитическом типе лекарственного поражения печени характеризуется наличием некрозов и воспалительной инфильтрации различной степени выраженности с локализацией в дольках и перипортальных областях, высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток.

Японские исследователи опубликовали результаты изучения 26 случаев различных по длительности острых лекарственных гепатитов, вызванных тиопромином, хлорпромазином, диклофенаком. В биоптате были выявлены значительные различия в зависимости от длительности заболевания: незначительно выраженные воспа-

ление и каналикулярный холестаз при коротком анамнезе, по мере увеличения длительности ЛПП холестаз прогрессировал вплоть до исчезновения части желчных протоков [26]. В процессе длительного течения ЛПП формируется выраженный фиброз.

Лечение лекарственных поражений печени

Основа лечения ЛПП – отмена любого потенциально гепатотоксического препарата. В случае гепатоцеллюлярного типа лекарственного гепатита отмена препарата обычно приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2–4 недель. При холестатическом или смешанном типе поражения печени процесс восстановления функции органа значительно дольше – положительная динамика обычно отмечается не ранее чем через 4–6 недель.

В патогенетической терапии лекарственных поражений печени важное значение имеет урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты. После перорального приема УДХК абсорбируется за счет неионной диффузии (в основном в тонком кишечнике, в меньшей степени – в ободочной кишке) и поступает в печень по системе воротной вены. При систематическом приеме концентрации УДХК в желчи коррелирует с суточной дозой препарата.

Механизм действия УДХК (Урсосан) обусловлен ее способностью замещать токсичные эндогенные желчные кислоты на нетоксичные гидрофильные. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот в желчи: УДХК становится основным компонентом (более 50%), тогда как содержание хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, холевой кислот существенно снижается.

УДХК (Урсосан) частично уменьшает всасывание желчных кис-

гастроэнтерология



лот в кишечнике, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их пула. Прием препарата уменьшает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Показано, что на клеточном уровне УДХК (Урсосан) обеспечивает такие важные при лечении ЛПП процессы, как:

- 1) транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков;
- 2) стимуляция везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков-переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов;
- 3) модуляция апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия;
- 4) регуляция проницаемости митохондриальной мембраны;
- 5) встраивание в фосфолипидный бислой мембран и защита от эмульгирующего действия гидрофобных ЖК;
- 6) модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи;
- 7) угнетение активаторов фиброгенеза (уменьшение освобождения митохондриального цитохрома С, активности звездчатых клеток);
- 8) уменьшение перисинуоидального коллагенообразования [15, 19, 25].

УДХК (Урсосан) обладает также антиоксидантным действием, что способствует снижению иммуносупрессии, опосредованной лекарственным холестазом. Кроме этого, УДХК осуществляет модуляцию клеточного иммунитета – реверсию aberrантной экспрессии молекул HLA класса I на гепатоцитах, значительно снижая уровень циркулирующих медиаторов воспаления и цитокинов. Существует также предположение о возможной роли УДХК в индукции цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4), ферментов, метаболизирующих ЖК,

лекарственные препараты и холестерин [24]. Важен и гипохолестеринемический эффект препарата, осуществляемый за счет уменьшения синтеза холестерина в печени, снижения его экскреции в желчь и подавления всасывания его в кишечнике. Антиапоптотическая активность и способность УДХК (Урсосан) влиять на основные патогенетические звенья возникновения внутрипеченочного холестаза обуславливают целесообразность ее применения для лечения ЛПП и с целью профилактики холестатического поражения печени, в частности, при онкологических заболеваниях [8].

Применение УДХК (Урсосан) обеспечивает цито- и гепатопротективный, антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффект.

Терапия УДХК предупреждает возникновение и/или прогрессирование внутрипеченочного холестаза при лечении эстрогенами, особенно у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию холестаза беременных. Описаны положительные эффекты УДХК в лечении холестатических поражений печени, вызванных приемом комбинированных оральных контрацептивов, анаболических стероидов, хлорпромазина, изофлурана, каротина, даназола, антибиотиков. УДХК эффективна также в комплексной терапии после трансплантации печени, сердца и костного мозга [6, 8, 15].

Целесообразность и преимущество применения УДХК при ЛПП обусловлено избирательностью ее цитопротекторного действия по отношению к гепатоцитам и холангиоцитам [15, 24].

Целесообразность назначения УДХК в дозе 1000 мг убедительно показана при остром лекарственном гепатите, вызванном приемом 6-меркаптопурина у больных острым миелобластным лейкозом. Проводились исследования эффективности УДХК (Урсосан) в лечении синдрома холестаза у больных гемобластомами в

отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии. После проведения большим патогенетического лечения цитостатиками синдром холестаза выявили более чем у 50% больных [8]. По результатам исследований, проведенных в Новосибирской государственной медицинской академии, установлена высокая эффективность УДХК (Урсосан) в снижении и разрешении симптомов лекарственного холестаза при лечении больных гемобластомами: уменьшение кожного зуду в 60% случаев, содержания билирубина – на 75%, холестерина – на 70%, снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и ЩФ более чем в 2 раза. Проведение в динамике морфологического исследования ткани печени 10 больным показало исчезновение гистологических признаков холестаза в 100% случаев, отмечено также уменьшение выраженности дистрофии гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации [8].

В последние годы УДХК все чаще применяется при ЛПП, развивающихся на фоне гипополипидемической терапии, в частности статинами [7]. Получены положительные результаты при одновременном приеме УДХК (Урсосан) и статинов: биохимические проявления цитолиза и холестаза снижаются или полностью регрессируют. Это позволяет рекомендовать УДХК для предупреждения развития ЛПП при проведении агрессивной медикаментозной терапии, направленной на устранение атерогенной дислипидемии.

Терапия препаратами УДХК хорошо переносится. Суточная доза препарата рассчитывается по массе тела (10–15 мг/кг) и принимается три раза в день после еды. Прогноз ЛПП в разных клинических ситуациях различается, однако при развитии желтухи смертность может достигать 10%. Трансплантацию печени производят в случаях тяжелой острой гепатотоксичности, что позволяет выжить 80% больных при своевременном ее проведении. ☺

урсодезоксихолевая кислота

УРСОСАН

Звезда гепатологии



www.ursosan.ru

УРСОСАН это:

- ★ Препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- ★ Эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- ★ Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- ★ Включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ОНЛС/ДЛО с 2004 года

Представительство в Москве: тел./факс (495) 679-07-03
e-mail: promedcs@promedcs.ru

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.



¹ГОУ ВПО
Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет

²Самарский
областной
клинический
онкологический
диспансер

Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы

Д.м.н., проф. А.Н. КАЗЮЛИН¹, Л.З. ВЕЛЬШЕР¹, И.А. КОРОЛЕВА²

Авторы статьи приводят данные по оценке эффективности назначения различных гепатопротекторов у больных с гепатотоксичностью на фоне комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Ими было проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных с РМЖ в 4 клиниках Москвы и Самары за период 1993–2003 гг. В исследование были включены 1643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами лечения РМЖ. Был сделан вывод, что при проведении комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний, в частности РМЖ, целесообразно ведение больных онкологами совместно с гастроэнтерологами и гепатологами.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency For Research On Cancer – IARC), в мире ежегодно регистрируют более 1 млн женщин с впервые выявленным РМЖ; каждый год более 600 тыс. больных погибают от РМЖ [2]. В Европе ежегодно регистрируется около 250 тыс. новых случаев РМЖ, из них около 60 тыс. – с летальным исходом [3]. В Российской Федерации ежегодно под наблюдением находится свыше 400 тыс. женщин с РМЖ, причем если распространенность РМЖ в России в 1997 г. состав-

ляла 214,7, то в 2007 г. – уже 318,0 на 100 тыс. населения [4, 5]. Комбинированное и комплексное лечение РМЖ, включающее в себя хирургическое лечение, химио- и гормонотерапию, лучевое воздействие, достоверно увеличивает безрецидивную и в ряде случаев общую выживаемость больных РМЖ. Однако большое число осложнений, приводящих к ухудшению качества жизни, ограничению достижения максимального эффекта, существенному увеличению стоимости лечения, ставит проблему профилактики и лечения токсических реакций у онкологических больных в ряд не только медицинских, но и социально значимых проблем.

В печени осуществляется активация и распад большинства лекарственных препаратов, токсические метаболиты которых могут повреждать этот орган. Данные о частоте гепатотоксичности (ГТ) варьируют от 14,3 до 100% [6–9]. Подобные различия могут быть обусловлены различными механизмами действия гепатотоксичных агентов, отличиями в методиках и критериях выявления ГТ [10]. Кроме того, выбранная в соответствии с протоколом исследования схема обязательных визитов для оценки состояния больного, решения вопроса о возможности продолжения или коррекции лечения является одним из важнейших факторов определения соответствия критериям включения и исключения визитов. Однако подобная частота визитов не позволяет отследить все случаи токсичности, разрешившиеся к началу следующего визита, что также определяет целесообразность учета всех выполненных анализов.

Ранее мы обобщили данные о частоте и факторах риска ГТ по литературным источникам [11] и результатам проведенного нами ретроспективного мультицентрового исследования типа «случай – контроль» на модели комбинированного и комплексного лечения РМЖ [12–16].

Целью данной статьи явилось представление результатов дальнейшего анализа частоты и факторов риска ГТ с учетом всех ви-



зитов, как обязательных, так и дополнительных, что позволит оптимизировать профилактику и эффективное преодоление нежелательных побочных явлений, включая ГТ, комбинированного и комплексного лечения РМЖ.

Материал и методы

Объект и объем исследования. Всего проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных с РМЖ в 4 клиниках Москвы и Самары за период 1993–2003 гг. В исследование были включены 1643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами лечения РМЖ. Возрастной диапазон больных был 28–72 года. В течение 5 лет прослежены истории болезни 607 больных, остальные за этот период времени выбыли из исследования по разным причинам. Диагноз РМЖ был подтвержден данными цитологического и/или гистологического исследования. Обязательная гистологическая верификация осуществлялась на основании анализа операционного материала.

Согласно протоколу исследования, нами оценивалась токсичность только у тех пациенток, которые смогли завершить курс комбинированного и комплексного лечения РМЖ. То есть явления ГТ не должны были превышать степень I и II в соответствии с рекомендациями Национального ракового института США (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Toxicity Criteria) [17]. Схема комбинированного и комплексного лечения РМЖ и дизайн исследования отражены на рисунках 1 и 2.

Результаты и обсуждение

При проведении адъювантной и неoadъювантной терапии наличие сочетанных изменений по данным ультразвуковой картины отразило незначительную тен-



Рис. 1. Схемы комбинированного/комплексного лечения



Рис. 2. Схема протокола исследования

денцию к увеличению количества пациенток с наличием изменений по данным УЗИ (46,7% по сравнению с исходными 44,0%; $p = 0,11$).

Всего отклонения от нормы по данным биохимических исследований исходно зарегистрированы в 75 случаях (4,6% всех обследованных). Основными причинами отклонений были неалкогольный стеатогепатит (2,6% обследованных), вирусные ге-

патиты В и С (в совокупности 1,0% обследованных). В 15 случаях (0,9% обследованных) причина исходного повышения уровня маркеров не установлена. В 3 случаях у больных вирусным гепатитом С имелись также признаки неалкогольного стеатогепатита.

При анализе биохимических маркеров острой ГТ при обязательных визитах наиболее частыми отклонениями были по-



Неалкогольный стеатогепатит и сопутствующие инфекции вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой гепатотоксичности при комбинированном и комплексном лечении РМЖ.

вышенные уровни ГГТ, которые наблюдались в среднем за период исследования у 26,7% пациентов; значения щелочной фосфатазы повышались у 26,1% больных. Повышенные уровни АЛТ и АСТ регистрировались в среднем у 21,8% и 21,0% больных соответственно. Повышение уровня общего билирубина было в среднем у 6,7%. ГТ отсутствовала у 1034 (73,3 ± 1,2%) пациенток. ГТ при плановых визитах, в соответствии с критериями нашего исследования, выявлялась у 376 (26,7 ± 1,2%) из всех обследованных больных, I степень ГТ была у 342 (24,3 ± 1,1%), II степень ГТ – у 2,4 ± 0,4% больных.

Наряду с плановыми зарегистрированы дополнительные визиты. Они определялись необходимостью контроля как в связи с раз-

витием токсических реакций, так и в связи с наличием фоновой патологии, а также с усугублением токсичности, в том числе и ГТ.

Для реализации возможности проведения статистического анализа было решено включать по одному наихудшему показателю за весь период наблюдения у каждого больного вне стандартных визитов. Таких больных с дополнительно проведенными анализами оказалось 1315, что составило 80% от числа включенных в исследование пациенток с РМЖ. Мы отметили преобладание частоты ГТ на внеплановых визитах по сравнению с обязательными. Так, ГТ не выявлялась на обязательных визитах у 73,3 ± 1,2% и отсутствовала у 60,9 ± 1,8% больных на дополнительных визитах (p < 0,05). В целом ГТ выявлялась у 26,7 ± 1,2 и 39,1 ± 1,8% соответственно (p < 0,05), причем прирост частоты ГТ происходил в основном за счет увеличения частоты II степени и появления ГТ III степени. Так, мы отметили только тенденцию к увеличению частоты ГТ I степени (24,3 ± 1,1 и 27 ± 1,2% соответственно). В то же время регистрировалось достоверное увеличение частоты ГТ II степени (2,4 ± 0,4% и 7,9 ± 0,7% соответственно, p < 0,05) и появление в 4,2% случаев ГТ III степени. Причина подобных отличий, на наш взгляд, очевидна – со-

гласно стандартной процедуре обследования больного, получающего химиотерапевтическое лечение, особенно в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, контрольное клинико-инструментальное исследование осуществляется, как правило, перед проведением курса полихимиотерапии. Подобная тактика определенно помогает принять решение о возможности продолжения лечения в контрольные сроки, и/или необходимости изменения доз препаратов исходя из площади тела, и/или изменения схемы лечения. В то же время, согласно полученным данным, частота реальной ГТ на внеплановых визитах была значительно выше, так как определялась после проведения курса полихимиотерапии. Кроме того, в не установленные протоколом исследования сроки регистрировались и более тяжелые гепатотоксические реакции (III степени), редуцировавшиеся к моменту очередного планового визита, вследствие чего их наличие не являлось критерием исключения. Больные с развитием ГТ IV степени не вошли в анализируемую когорту, вследствие того что она характеризовалась определенной резистентностью к проводимой терапии и требовала временной отмены полихимиотерапии, а в ряде случаев ее полного прекращения. Данное течение ГТ являлось критерием

Таблица 1. Анализ риска развития острой гепатотоксичности*

	Исходно нормальные уровни, М, %	Исходно увеличенные уровни, М, %	Отношение шансов, М, %
АЛТ	22,6 (20,61–24,73)**	91,53 (81,65–96,33)	36,99 (14,68–93,15)
АСТ	22,5 (20,56–24,52)	81,08 (65,8–95,62%)	14,73 (6,41–33,80)
ЩФ	27,59 (25,47–29,82)	86,96 (67,87–95,46)	17,49 (5,17–59,16)
Билирубин	3,44 (2,65–4,46)	47,22 (36,13–58,60)	25,12 (14,69–42,95)

* В исследовании приняли участие две группы пациентов (с исходно имеющимися отклонениями по данным биохимических маркеров и без таковых), представлено отношение шансов гепатологической токсичности между этими группами.

** В скобках указан 95-процентный доверительный интервал (ДИ).



Таблица 2. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и острой гематологической токсичности

	Уровень гемоглобина	Уровень лейкоцитов	Уровень гранулоцитов
АЛТ	$r = -0,558 (p < 0,05)$	$r = -0,563 (p < 0,05)$	$r = -0,577 (p < 0,05)$
АСТ	$r = -0,523 (p < 0,05)$	$r = -0,544 (p < 0,05)$	$r = -0,526 (p < 0,05)$
ЩФ	$r = -0,568 (p < 0,05)$	$r = -0,596 (p < 0,05)$	$r = -0,566 (p < 0,05)$
Билирубин	$r = -0,527 (p < 0,05)$	$r = -0,508 (p < 0,05)$	$r = -0,515 (p < 0,05)$

невключения в соответствии с дизайном исследования.

За 5 лет наблюдения повышение уровней АЛТ регистрировалось в среднем по визитам у 7,06% (6,7–7,42%), АСТ – у 5,86% (5,52–6,2%), щелочной фосфатазы – у 4,89% (4,46–5,53%), ГГТ – у 4,03% (3,59–4,46%), общего билирубина – у 4,20% (4,12–4,28%) больных. В среднем за весь 5-летний период наблюдения любые отклонения биохимических маркеров во время обязательных визитов наблюдались у 7,6% (95-процентный ДИ 7,19–8,0%) больных. Максимальная доля обследованных с любыми отклонениями биохимических данных наблюдалась на визите 10 – 25,6%. Этот эффект, вероятно, объясняется тем, что результаты, полученные на визите 10, отражают те изменения, которые наблюдаются спустя 3 месяца после окончания химиотерапии, и за этот промежуток времени нормализация биохимических показателей происходила не у всех больных. Кроме того, видимо, часть больных с удовлетворительным самочувствием не являлись на этот визит (равно как и последующие), и, таким образом, база данных может отражать несколько завышенные показатели по сравнению с реально существующими показателями по данным обязательных визитов. Достоверное снижение доли больных, имевших любые отклонения биохимических маркеров по сравнению с данными на момент окон-

чания курса химиотерапии, наблюдалось уже в ходе следующего, 11-го визита – 17,6% (критерий статистической значимости $p = 0,008$).

Сравнение уровня биохимических маркеров на последнем обязательном визите спустя 5 лет после окончания лечения не выявило статистически значимых различий по сравнению с исходными данными: 4,45% пациентов с любыми отклонениями биохимических маркеров крови по сравнению с 4,6%. Большинство больных с поздней ГТ имели отклонения, соответствующие критериям I степени.

Факторы риска острой и поздней ГТ. Исходно повышенные уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина являлись независимыми факторами риска развития ГТ (табл. 1). Кроме того, наличие неалкогольного стеатогепатита и сопутствующей инфекции вирусными гепатитами В и С было факторами риска развития ГТ – ОШ развития гепатологической токсичности составил 6,8735 (95-процентный ДИ 3,4873–13,5479) и 20,5991 (95-процентный ДИ 4,6915–90,4448) соответственно. Необходимо отметить, что все случаи ГТ III степени на внеплановых визитах (55 пациенток) выявлялись на фоне имеющейся фоновой патологии печени (стеатогепатит, вирусные инфекции гепатита В и С, сопровождающиеся исходным повышением уровня биохимических маркеров и

уже имеющейся ГТ I степени (28 пациенток) или II степени (27 пациенток). Прирост частоты ГТ II степени на внеплановых визитах (с 34 до 104 пациенток) происходил на фоне уже имеющейся ГТ I степени (97 пациенток), при том что у 7 пациенток II степень ГТ не усугублялась. Соответственно, из 355 пациенток с ГТ I степени на внеплановых визитах у 138 отмечены кратковременные

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о высокой эффективности адеметионина (Гептрала) для коррекции нарушений печеночного метаболизма у онкогематологических больных.

подъемы биохимических маркеров, не выявляемые на плановых визитах. Данные 138 пациенток, в соответствии с дизайном исследования, расценивались как не имеющие ГТ.

У всех больных с острой ГТ были зарегистрированы признаки гематологической, кардио- и панкреатоксичности. Это явилось основанием для проведения корреляционного анализа, который продемонстрировал нали-



Отмечен профилактический эффект эссенциальных фосфолипидов в отношении поздней гепатотоксичности. Адеметионин (Гептрал) был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней гепатотоксичности.

чие обратных корреляционных связей между уровнями маркеров острой ГТ и числом нейтрофилов, лейкоцитов, эритроцитов в периферической крови и маркерами ГТ (табл. 2); показателями глобальной систолической и диастолической функций левого желудочка и маркерами ГТ; значениями панкреатической амилазы крови и маркерами ГТ (табл. 3). Таким образом, неалкогольный стеатогепатит и сопутствующая инфекция вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой ГТ, которая часто сочетается с гематологической, кардио- и панкреатотоксичностью. Истинная частота острой ГТ су-

щественно выше, чем определенная в соответствии с протоколом исследования. Сложность анализа роли факторов риска и выявление острой ГТ определяют необходимость установления диагноза токсичности и назначения корректирующей и поддерживающей терапии онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

Анализ эффективности различных гепатопротекторов для преодоления острой ГТ и профилактики поздней ГТ. Современные методы лекарственной терапии заболеваний гепатобилиарной системы включают применение гепатопротекторов [7, 18–20]. В рамках нашего исследования мы попытались оценить эффект назначения различных гепатопротекторов у больных с ГТ на фоне комбинированного и комплексного лечения РМЖ. Всего острая ГТ, в соответствии с критериями Национального ракового института США, выявлялась при обязательных визитах у 439 (26,7%) из всех больных. В то же время в период проведения химиотерапии РМЖ лечащими врачами при обязательных визитах ГТ регистрировалась в историях болезни и амбулаторных картах только у 50,6% всех больных с выявленным нами нежелательным побочным эффектом в виде ГТ (222 больных). Другими словами, только в половине случаев в медицинской документации фигурировало описание ток-

сической реакции, ее стадия. Изменение уровня биохимических маркеров появления или усугубления ГТ во время внеплановых визитов не повлекли за собой изменений схемы проводимого противоопухолевого лечения и не являлись причиной назначения или изменения терапии, направленной на коррекцию ГТ, или установления диагноза ГТ в случае его отсутствия. Только у 158 (36,0%) в связи с выявленной во время плановых визитов ГТ были предприняты меры по ее коррекции. Данным маркерами ГТ на весь срок лечения назначались препараты растительного происхождения перорально (33 больных), эссенциальные фосфолипиды с пероральным и парентеральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (66 больных) и адеметионин с парентеральным и пероральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (59 больных). Ретроспективный анализ маркеров острой ГТ выявил отсутствие положительного влияния применения препаратов растительного происхождения, причем у 12 из 33 пациентов было отмечено небольшое увеличение уровня маркеров ГТ. Этот эффект может быть обусловлен описанным неблагоприятным действием данных препаратов при остром поражении печени, сопровождавшемся холестазом [18, 19]. При

Таблица 3. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и других видов острой токсичности

	Уровень ФВ*	Уровень V_e/V_a **	Уровень панкреатической амилазы
АЛТ	$r = -0,589 (p < 0,05)$	$r = -0,623 (p < 0,05)$	$r = 0,562 (p < 0,05)$
АСТ	$r = -0,543 (p < 0,05)$	$r = -0,574 (p < 0,05)$	$r = 0,534 (p < 0,05)$
ЩФ	$r = -0,588 (p < 0,05)$	$r = -0,566 (p < 0,05)$	$r = 0,545 (p < 0,05)$
Билирубин	$r = -0,551 (p < 0,05)$	$r = -0,534 (p < 0,05)$	$r = 0,532 (p < 0,05)$

* ФВ – фракция выброса левого желудочка.

** V_e/V_a – соотношение скоростей в фазах раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка.



этом мы выявили отчетливый положительный эффект применения эссенциальных фосфолипидов и адеметионина. Для анализа эффективности применения гепатопротекторов при ГТ больные были разделены на 3 группы. В группу 1 были включены: а) больные РМЖ с признаками ГТ, выявленными нами, но которым диагноз ГТ не был поставлен во время лечения ($n = 217$); б) пациенты, у которых диагноз ГТ был установлен, но лечение не назначалось ($n = 64$); в) лица, которым проводилось лечение препаратами растительного происхождения ($n = 33$). Всего в данную группу были включены 314 женщин с РМЖ. В группу 2 вошли 66 больных, получавших по поводу ГТ эссенциальные фосфолипиды, в группу 3 – 59 пациенток, получавших адеметионин. Все 3 группы были близки по половому составу, возрасту, частоте фоновых заболеваний печени, уровню маркеров цитолиза и холестаза.

По данным обязательных визитов, представленных в таблице 4,

в группе 1 средний уровень маркеров ГТ за время проведения химиотерапии стойко превышал показатели в контрольной группе, в то же время в группах 2 и 3 мы отметили тенденцию к нормализации уровня маркеров к концу лечения, более отчетливую в группе 3. Диспротеинемия была достоверно наибольшей ($p < 0,05$) в группе 1 и достоверно наименьшей ($p < 0,05$) – в группе 3. Уровень маркеров холестаза к концу лечения в группе 3 нормализовался, достоверно отличаясь от величин анализируемых маркеров в группах 1 и 2. В группе 2 величины маркеров холестаза испытали тенденцию к снижению по сравнению с группой 1, но продолжали отличаться от контрольных значений. Величины показателей холестаза в группе 1 к концу лечения значительно превышали уровни в контрольной группе и группе 3. Значения маркеров цитолиза достоверно ($p < 0,05$) снизились в группах 2 и 3. Среди пациенток группы 3 к концу химиотерапии регистрировалась только I степень ГТ, в

В среднем за весь 5-летний период наблюдения любые отклонения биохимических маркеров во время обязательных визитов наблюдались у 7,6% (95-процентный ДИ 7,19–8,0%) больных. Максимальная доля обследованных с любыми отклонениями биохимических данных – 25,6% – наблюдалась на визите 10.

группе 2 ГТ II степени была у 4 из 66 пациенток (6,1%), в остальных случаях (93,9%) регистрировалась I степень ГТ. В то же время в группе 1 ГТ II степени выявлялась у 36 из 314 лиц (11,5%), у остальных 278 (88,5%) определялась I степень.

Таблица 4. Основные биохимические показатели крови у больных раком молочной железы с ГТ к моменту окончания полихимиотерапии

Показатель	Единица измерения	КГ (M ± m)	1 группа (M ± m)	2 группа (M ± m)	3 группа (M ± m)
Общий белок	г/л	82,9 ± 0,1	59,8 ± 0,54* 2,3	64,2 ± 0,17* 1,3	77,8 ± 0,9* 1,2
Альбумин	г/л	42,3 ± 0,9	29,9 ± 0,2* 1,2	34,1 ± 0,1* 1,3	39,1 ± 0,1* 1,2
Билирубин общий	мкмоль/л	11,6 ± 0,4	17,1 ± 0,9*	16,9 ± 1,0*	13,1 ± 1,7 1,2
Билирубин прямой	мкмоль/л	3,2 ± 0,3	4,5 ± 0,09*	4,0 ± 0,04*	3,7 ± 0,17
Холестерин	ммоль/л	4,8 ± 0,2	5,2 ± 0,6	5,1 ± 0,4	4,82 ± 0,9
АСТ	ед/л	21,4 ± 3,4	71,9 ± 4,9* 2,3	58,2 ± 4,8* 1,3	43,6 ± 5,2* 1,2
АЛТ	ед/л	19,4 ± 1,2	63,9 ± 3,1* 2,3	42,70 ± 2,7* 1,3	25,6 ± 2,0* 1,2
ГГТП	ед/л	24,4 ± 5,6	136,9 ± 6,17* 2,3	75,2 ± 5,02* 1,3	45,8 ± 3,12* 1,2
Щелочная фосфатаза	ед/л	174,5 ± 5,6	261,7 ± 10,2* 2,3	228,6 ± 10,7* 1	198,5 ± 13,11
Креатинин	мкмоль/л	68,31 ± 1,5	69,2 ± 2,3	68,6 ± 1,58	68,5 ± 3,69
Мочевина	ммоль/л	4,58 ± 0,2	5,21 ± 0,8	4,91 ± 0,8	4,36 ± 0,3

* Достоверность отличия от величины в контрольной группе ($p < 0,05$).

¹ Достоверность отличия от величины в 1 группе ($p < 0,05$).

² Достоверность отличия от величины во 2 группе ($p < 0,05$).

³ Достоверность отличия от величины в 3 группе ($p < 0,05$).



При наличии факторов риска ГТ в сочетании с изменением печеночных проб при проведении комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний, в частности РМЖ, целесообразно ведение больных онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

Мы провели анализ степени ГТ по данным дополнительных визитов в выделенных группах. Всего из 439 женщин, включенных в данную фазу исследования, с внеплановыми визитами обратились 376. Частота выявления I степени ГТ на дополнительных визитах отчетливо и достоверно нарастала от группы 3 к группе 1 ($62,4 \pm 2,7$; $24,2 \pm 5,3$; $8,5 \pm 3,6\%$ соответственно; $p < 0,05$). Частота выявления II степени ГТ на дополнительных визитах была наибольшей в группе 1 ($27,7 \pm 2,5\%$), отмечена существенная, но недостаточная тенденция к более низкому уровню данного нежелательного побочного эффекта в группе 2 ($19,7 \pm 4,9\%$). Представленность ГТ в группе 3 была достоверно наименьшей по сравнению с группами 1 и 2 ($6,8 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о высокой эффективности адеметионина для коррекции нарушений печеночного метаболизма у онкогематологических больных [21].

Мы провели анализ факторов риска поздней ГТ, а также роли назначения гепатопротекторов на фоне острой ГТ в прогнозе поздней ГТ. Эффект назначения

гепатопротекторов оценивался нами у 607 пациенток, истории болезни которых были прослежены нами в течение всего 5-летнего периода наблюдения.

У 46 из 607 пациенток были признаки поздней ГТ. Все эти больные перенесли острую ГТ на фоне химиотерапии. Среди 98 пациенток, отнесенных к группе 1, признаки поздней ГТ во время различных визитов были в 40 случаях (40,8%), причем у 34 из них на внеплановых визитах выявлялось усугубление острой ГТ (у 11 определялась ГТ III степени, у 23 трансформация I степени во II степень). Среди 24 больных, отнесенных к группе 2, поздняя ГТ во время 10–16-го визитов регистрировалась у 5 пациенток (20,8%). На внеплановых визитах у всех больных также наблюдалось усугубление ГТ (из I степени во II степень). Из 25 лиц, отнесенных к группе 3, биохимические признаки поздней ГТ были в 1 случае (4,3%), выявленные на 10–12-м визитах, в данном случае в анамнезе был также дополнительный визит с трансформацией ГТ из I степени во II степень. Средняя частота поздней ГТ среди больных, отнесенных к группе 1, была достоверно выше, чем в группах 2 и 3, и она выявлялась за все время наблюдения. Отмечена отчетливая тенденция к более низкой частоте и быстрой редукции поздней ГТ в группе 3 по сравнению с группой 2. Отсутствие статистической достоверности отличия частоты ГТ, очевидно, связано с небольшим количеством прослеженных больных в рамках данного ретроспективного исследования.

Выводы

1. Частота регистрации острой ГТ в ходе стандартного протокола комбинированного и комплексного лечения РМЖ, приближенного к реальной практике, достоверно ниже ($26,7 \pm 1,2\%$), чем во время внеплановых визитов больных ($39,1 \pm 1,8\%$), большей частью обусловленных именно проявлениями токсич-

ности. Вне плановых визитов нередко регистрируются более тяжелые токсические реакции.

2. Неалкогольный стеатогепатит и сопутствующие инфекции вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой ГТ при комбинированном и комплексном лечении РМЖ. Имеется частое сочетание острой ГТ и острой гематологической, кардио- и панкреатоксичности. Фактором риска поздней ГТ является перенесение острой ГТ, особенно при усугублении острой ГТ на внеплановых визитах.

3. Гепатопротекторы растительного происхождения неэффективны в коррекции проявлений острой ГТ и профилактике поздней ГТ. Эссенциальные фосфолипиды эффективны в коррекции проявлений цитолитического синдрома, в отношении холестатического синдрома при острой ГТ их эффект был недостаточным. Отмечен профилактический эффект эссенциальных фосфолипидов в отношении поздней ГТ. Адеметионин был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней ГТ.

4. Необходимо проведение исследований по профилактике острой ГТ у лиц с факторами риска ее развития, изучение сравнительной эффективности различных групп гепатопротекторов при назначении принятых схем противоопухолевого лечения.

5. С учетом низкой частоты регистрации острой ГТ, недооценки данных внеплановых визитов, роли своевременного назначения гепатопротекторов данным больным, при наличии факторов риска ГТ в сочетании с изменением печеночных проб при проведении комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний, в частности РМЖ, целесообразно ведение больных онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами. ☉



Сателлитный симпозиум компании «Юник Фармасьютикал Лабораториз» «Современные взгляды на ГЭРБ»



Результаты лечения ГЭРБ пантопразолом (Панум®)

14 апреля в рамках XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» прошел День Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), основной темой которого была «Практическая гастроэнтерология и гепатология». Врачи различных лечебных специальностей обсуждали современные алгоритмы диагностики и лечения больных с наиболее распространенной патологией органов пищеварения, а также возможности фармакотерапии в гастроэнтерологии. В рамках Дня РГА прошел круглый стол «Современные взгляды на ГЭРБ». Особое внимание было уделено основной группе препаратов, используемых в терапии кислотозависимых заболеваний, – ингибиторов протонной помпы (ИПП). На российском рынке они представлены очень широко, поэтому врачу не всегда легко сделать оптимальный выбор при лечении пациентов.

Доклад профессора Олега Николаевича МИНУШКИНА (д.м.н., вице-президент РГА, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ) и его коллег (Л.В. МАСЛОВСКОГО, В.А. ЛОГИНОВА и др.) «Результаты лечения ГЭРБ пантопразолом (Панум®). Подтверждение эффективности и безопасности препарата» был посвящен преимуществам сравнительно нового препарата из группы ингибиторов протонной помпы, появившегося на рынке в 2009 г. (производитель – компания UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories, Индия).

Определения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В первую очередь докладчик подчеркнул эффективность и безопасность препарата Панум® для большинства категорий пациентов, в том числе пожилых больных с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, он отметил, что Панум® значительно дешевле других ИПП, поэтому можно надеяться, что лечение язвенной болезни и ГЭРБ станет более доступным. Профессор Минушкин напомнил присутствующим об эволюции определений этого заболевания. Согласно определению ГЭРБ, данному в 1995 г., гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь – это симптомокомплекс, который формируется в результате длительного контакта слизистой пищевода с кислым желудочным содержимым вследствие дефекта моторики пищевода и желудка и не связан с повышением кислотности желудочного сока. Это одно из первых определений, в котором в качестве основного повреждающего фактора рассматривалось нарушение моторики, увеличение экспозиции в пищеводе кислого или не кислого щелочного содержимого, что вызывает раздражающее действие и приводит к развитию воспаления. Впоследствии это определение было дважды пересмотрено.



Сателлитный симпозиум компании «Юник Фармасьютикал Лабораториз»

«В настоящее время четкое определение ГЭРБ отсутствует, – отметил О.Н. Минушкин. – Поскольку в клинической практике термины, определения и классификации тесно связаны с установлением диагноза, не существует эталонного, “золотого” диагностического стандарта для этого заболевания. А следовательно, страдает и лечение».

Терапия кислотозависимых заболеваний

Как известно, долгое время ГЭРБ ассоциировалась с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, лечение было курсовым. Сославшись на данные собственных исследований, докладчик отметил: «...курсовое лечение не приводит к стабильному результату, и обострение наступает практически у 100% больных в течение года наблюдения, причем у 80% – в первые 6 месяцев».

К 1995 г. гастроэнтерологам стало ясно: эффект курсового лечения – временный, необходима пролонгированная терапия. Вначале перманентная терапия применялась для отдельных групп больных, несколько позже она стала основным методом лечения ГЭРБ. Как отметил профессор Минушкин, перманентный вариант терапии – абсолютная необходимость при отсутствии других способов лечения. При этом он надеется, что такие способы будут найдены, поскольку перманентное лечение не только сдерживает прогрессирование болезни, но и вызывает лекарственные осложнения, которые нередко очень тяжело купировать.

О.Н. Минушкин высказался также относительно варианта лечения «по требованию», который поддерживают американские гастроэнтерологи. По его мнению, такое лечение «не является эффективным и потому не должно использоваться».

Перечень основных препаратов, используемых для лечения ГЭРБ, за последние годы мало изменился. Это антацидные препараты, прокинетики, блокаторы секреции. Профессор Минушкин сообщил, что в ряде случаев необходимо назначение препаратов, влияющих на тонус

вегетативной нервной системы. Такой вывод был сделан после изучения группы молодых больных, у которых несостоятельность сфинктера, как оказалось, связана с вегетативной дисфункцией.

В последние годы у практикующих врачей наконец появилась реальная возможность эффективно воздействовать на механизмы развития и прогрессирования кислотозависимых заболеваний. В 1999 г. на Генвальской конференции наиболее эффективными средствами терапии ГЭРБ были признаны ингибиторы протонной помпы – ИПП (англ. PPI), которые «отодвинули» некогда популярные препараты – блокаторы М-холино-, H₂-гистаминовых рецепторов. Надо отметить, что ИПП занимают лидирующие позиции не только в лечении ГЭРБ, но и в терапии КЗЗ органов пищеварения в целом.

Исследования, проведенные в России, также подтвердили эффективность ИПП в терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и в терапии ГЭРБ. Эти результаты послужили основанием для разработки Стандартов диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний (2005 г., Третье Московское соглашение), в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в которых ИПП были рекомендованы к использованию в терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ГЭРБ. Первые ИПП – тимопразол и омепразол – были синтезированы в 1976 г. Тимопразол не нашел широкого применения, а вот омепразол, появившийся на рынке Швеции в 1987 г., на долгие годы был признан «золотым стандартом» в лечении КЗЗ, заменив ранее применявшийся ранитидин. Позже появились лансопразол (1992 г., Франция), пантопразол (1994 г., Германия), затем рабепразол (Великобритания) и эзомепразол (Швеция).

На сегодняшний день существует шесть разновидностей ИПП, пять из них применяются в России. Выбор ингибитора протонной помпы для конкретного пациента не всегда является простой задачей. Последние 5 лет по этому поводу ведется активная дискуссия, которая, по мнению

профессора Минушкина, перестала носить конструктивный характер. «В конечном счете эффективность всех ингибиторов протонной помпы к концу лечения примерно одинакова», – отметил докладчик.

Как правило, при выборе препарата врач ориентируется на такие важнейшие параметры, как время начала действия, интенсивность, продолжительность кислотосупрессии, стойкость эффекта на протяжении суток, наличие разных дозировок (для проведения поддерживающего лечения) и разных форм препарата (для различных, в том числе ургентных, ситуаций).

К примеру, время начала действия ИПП зависит от скорости накопления препарата в париетальных клетках, на которую, в свою очередь, влияет константа ионизации рКа (варьирует от 3,8 до 5,0). Чем выше показатель рКа, тем быстрее действует препарат. Если клиническая ситуация не требует быстрого эффекта кислотосупрессии, можно использовать любой препарат, поскольку разница в эффективности нивелируется в процессе лечения за счет кумулятивных свойств препаратов (в среднем на 5-й день лечения).

Самым быстрым эффектом кислотосупрессии обладают антациды. У ингибиторов протонной помпы эффект накопительный, который развивается не раньше чем через сутки. Но самым важным параметром, по мнению О.Н. Минушкина, является «стабильность действия». Эффективность ИПП может зависеть не только от свойств самого препарата, но и от особенностей физиологии больного, в частности его системы цитохрома, отметил докладчик. О.Н. Минушкин обратил внимание собравшихся на одну из самых серьезных проблем фармакотерапии – феномен лекарственного взаимодействия. По разным данным, от 17 до 23% назначаемых врачами комбинаций препаратов являются потенциально опасными. Только в США от нежелательных лекарственных реакций ежегодно умирают 160 тыс. больных, причины смерти 30% из них – взаимодействия ЛС.

Другой проблемой является полипрагмазия, особенно актуальна она для пожилых больных, которые имеют сочетанные заболевания. Полифармация наблюдается у 56% пациентов в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет. Показано, что прием двух препаратов приводит к нежелательному взаимодействию ЛС лишь у 6% пациентов, а назначение 5 препаратов (к примеру, в кардиологии) увеличивает этот риск до 50%. За десятилетие применения ИПП накапливаются все новые данные о побочных и неблагоприятных эффектах, связанных с взаимодействиями препаратов этого класса с другими ЛС, не учтенные (или не объявленные) их разработчиками и производителями. В докладе прозвучала информация о совместных исследованиях гастроэнтерологов и кардиологов: «Есть статистические данные о колоссальном числе случаев прогрессирования ишемической болезни сердца, возникновение инфарктов миокарда на фоне приема ингибиторов протонной помпы». В специализированных медицинских изданиях появились сообщения о том, что ИПП снижают антиагрегантный эффект клопидогреля, что несет риск развития соответствующих осложнений. Механизмы этого взаимодействия пока не вполне понятны. Одно из предположений: ИПП ингибирует образование активного метаболита клопидогреля, который обеспечивает антиагрегантный эффект; другая гипотеза – взаимодействие на уровне цитохрома P-450 в печени.

Преимущества Панума®

Панум® (пантопразол) – один из препаратов ИПП, отвечающий всем современным требованиям, предъявляемым к этому классу ЛС. По мнению докладчика, «на сегодняшний день Панум® является препаратом выбора для лечения рефлюксной болезни. Очень многие специалисты признают, что пантопразол наиболее безопасен при необходимости приема нескольких препаратов». Результаты многочисленных клинических исследований показали: от-

личительной особенностью пантопразола является то, что он не аккумуляруется в организме после приема повторных доз. Так, после внутривенного введения пантопразола в дозе 40 мг/сут в течение 5 дней показатели фармакокинетики остаются сопоставимыми с теми, что получены после однократного введения. При пероральном приеме препарата в дозах от 10 до 80 мг, а также при внутривенном введении в дозе 240 мг его содержание в сыворотке/плазме крови остается стабильным. Еще одно свойство пантопразола – по сравнению с другими ИПП он вызывает самое длительное угнетение секреции кислоты.

Докладчик рассказал об исследовании эффективности Панума® при курсовом лечении и поддерживающей терапии (по 8 недель), которое он проводил вместе с коллегами.

Результаты лечения оценивались в зависимости от количества больных с полным заживлением эрозии к 4-й, 8-й неделе и количества больных с полным купированием изжоги к 8-й неделе. Исследователи изучали уровень сывороточного гастрина до и после 8-недельного курсового лечения. «Гастрин является очень важным показателем потому, что он определяет эффективность блокады желудочной секреции», – уточнил профессор Минушкин.

Кроме того, в течение 8 недель оценивалась эффективность поддерживающей терапии. Уровень качества жизни (КЖ) пациентов исследователи оценивали двумя способами: по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и стандартизированному опроснику SF-36 (русскаяязычная версия, созданная и рекомендованная Междисциплинарным центром исследования качества жизни).

В исследование были включены пациенты с эрозивными и неэрозивными формами ГЭРБ, испытывающие изжогу (как основной симптом заболевания) в течение как минимум 12 месяцев. Критериями включения были: тяжелая сопутствующая патология, онкологические заболевания, наличие у пациента *Helicobacter pylori*.



О.Н. Минушкин

В исследование было включено 30 больных (20 мужчин, 10 женщин), их средний возраст составил чуть более 45 лет. В зависимости от степени ГЭРБ (эндоскопическая классификация степени тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) пациенты распределились по M. Savary – J. Miller следующим образом: нулевая степень – 5, первая степень – 15, вторая степень – 5, третья степень – 2, четвертая степень – 3.

После прохождения обследования больные получали препарат курсом 28 дней. Во время контрольных визитов (28-й, 56-й, 84-й, 112-й дни) проводились медикальные обследования, оценивалась выраженность симптомов, регистрировались нежелательные и побочные эффекты, а также проводилась гастроскопия с оценкой степени воспалительных изменений слизистой пищевода и анализ КЖ (на 56-й и 112-й дни лечения).

Число больных с купированием изжоги на 50% к 8-й неделе составило 86% и 92%. Уровень сывороточного гастрина достоверно увеличился более чем в 2 раза. По данным ВАШ, за 4 недели и за 8 недель достоверно улучшилось качество жизни. То же показал и опросник: отмечено улучшение показателей физического функционирования; уменьшилась интенсивность боли; повы-



Сателлитный симпозиум компании «Юник Фармасьютикал Лабораториз» «Современные взгляды на ГЭРБ»

сились жизненная активность, социальное и ролевое функционирование, обусловленное физическим и эмоциональным состоянием; улучшилось психическое состояние. Авторы исследования считают эти показатели очень важными.

При поддерживающем лечении, по данным ВАШ, достигнутый уровень сохранялся. При этом, несмотря на то, что у 3 человек из этой группы было зафиксировано обострение, качество жизни они оценивали как достаточно высокое. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было. У 3 больных наблюдались боли, у 2 боли исчезли после перерыва в приеме ЛС и уменьшения дозы препарата. И лишь у одного пациента боли сохранились, в связи с чем его пришлось перевести на другую терапию.

Таким образом, курсовое лечение препаратом Панум (40 мг/сут) больных 1–4-й степенью эрозивного эзофагита оказалось высокоэффективным. Частота заживлений к 4–8-й неделе терапии составила 84% и 88% соответственно, при анализе по протоколу эффективности терапии по шкале EDSS частота заживлений на 4–8-й неделе составила 91,3% и 95,6% соответственно.

Полное купирование изжоги было достигнуто в 86,6% случаев, при анализе по протоколу изжога была купирована у 92,9% пациентов. У 2 сохранялась изжога слабой степени выраженности.

В заключение своего выступления профессор О.Н. Минушкин подытожил: «В ходе работы с препаратом Панум мы сделали вывод о том, что это

весьма эффективный препарат, который может и должен быть использован для лечения больных ГЭРБ».

В работе круглого стола также принимали участие д.м.н., профессор, зав. курсом гастроэнтерологии Омской государственной медицинской академии М.А. ЛИВЗАН и ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. С.С. КАРДАШЕВА, которые доложили результаты многоцентрового сравнительного клинического исследования препарата Панум®, проходившего на клинических базах Омска, Ростова-на-Дону и Казани. Докладчики показали, что терапия Панумом при эрозивном эзофагите обеспечивает более быстрое заживление эрозий по сравнению с омепразолом. ☺



СЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Семнадцатой российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 10 по 12 октября 2011 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии и эндоскопии, курс последипломного обучения.

Перед Неделями **7–9 октября 2011 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов. В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: rgas@orc.ru, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.



Сателлитный симпозиум компании «МедСтар»
«Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы»



Коррекция и профилактика дисбактериоза

Гастроэнтерологический симпозиум «Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы», проходивший в рамках Российского национального конгресса «Человек и лекарство», привлек внимание самых разных специалистов – терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Интерес к этой тематике обусловлен тем, что существуют теснейшие связи между нарушениями микробиоценоза кишечника и органическими или функциональными патологиями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и других органов и систем организма.

Причины дисбактериоза

В симбиозе с организмом человека существует 10^{14} (сто миллиардов) клеток микроорганизмов (в 100 раз больше количества собственных клеток человека). Практически ни один биохимический процесс, ни одна функция организма не обходятся без их прямого или опосредованного участия, то есть это главный биогенный фактор, определяющий здоровье или развитие заболеваний. Как поддерживать нормальный биоценоз человеческого организма, как корректировать его изменения? Этим во-

просам был посвящен симпозиум «Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы».

Увеличение частоты и тяжести острых инфекционных заболеваний, латентное течение и хронизация воспалительных процессов, которые многими специалистами связываются с нарушениями нормальной микрофлоры, или дисбактериозами, заставляют клиницистов искать новые и эффективные приемы их коррекции. В числе докладчиков были выдающиеся специалисты в этой области: заслу-

женный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Н.М. ГРАЧЕВА, д.м.н., профессор М.Д. АРДАТСКАЯ и др. В докладах подчеркивалось, что дисбактериоз – это синдром, сопутствующий многим патологическим состояниям. Это означает, что дисбактериоз является следствием патологического процесса. Поэтому начинать надо с патогенетического лечения основной патологии. Так, при синдроме раздраженного кишечника в первую очередь необходимо проводить мероприятия, направленные на коррекцию моторно-эвакуаторной функ-



Н.М. Грачева

ции кишечника (применение миотропных спазмолитиков, блокаторов Na/Ca-каналов и т.д.); при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности НЯК, – на купирование воспаления (препараты 5-АСК или глюкокортикоидные гормоны и т.д.).

В ряде случаев правильно назначенное лечение основного заболевания уже приводит к нормализации кишечного микробиоценоза или способствует его восстановлению. Так, М.Д. Ардатская считает, что «при купировании моторно-эвакуаторных расстройств кишечника происходит восстановление окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, что, в свою очередь, способствует повышению активности и численности облигатных микроорганизмов и приводит к нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов».

И еще один ключевой момент: «выбор терапии должен быть корректным и направлен на то звено нарушенной регуляции, которое утратило возможность самовосстановления». Известно, что для коррекции, профилактики и регуляции кишечного микробиоценоза сегодня используются пробиотики (бифидо- и лактобактерии, энтерококки); пребиотики (неперевариваемые вещества, стимулирующие активность определенных микроорганизмов); синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков); микробные метаболиты.

М.Д. Ардатская затронула проблему эффективности таких распространенных препаратов, как пробиотики. Безопасность их использования – достаточно хорошо установленный факт. Но, к сожалению, с расширением спектра показаний для их назначения стала появляться информация о том, что их положительный эффект даже при длительном применении нередко носит транзиторный характер, а порой и полностью отсутствует. Одной из главных причин этих «провалов» многие авторы считают чужеродность для человека входящих в их состав микроорганизмов, высокую видовую, индивидуальную и анатомическую специфичность автохтонной микрофлоры пациентов.

Некоторые специалисты считают, что коллективный иммунитет биопленки практически сводит на нет результат коррекции дисбактериозов пробиотиками. Несомненно,

они создают эффект, но не всегда и не такой, как предполагалось. Микробы, выращенные искусственно, являются инородными, как инородны пересаживаемые человеку органы и ткани других людей – доноров – или животных. Они отторгаются вследствие биологической несовместимости.

Есть проблемы и у биотехнологических пробиотиков – они «не имеют “пароля” для входа микробов внутрь биопленки кишечника и поэтому пребывают в нем транзиторно, как микрофлора пищи». Кроме того, широкое лечебно-профилактическое применение пробиотиков имеет еще ограничивающий фактор – экономический, связанный с высокой стоимостью препаратов.

Представления об уникальности индивидуального микробного или штаммового пейзажа микрофлоры человека привели в последние годы к разработкам концепции создания индивидуальных пробиотиков на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов.

Пребиотики для нормализации микрофлоры кишечника

В последнее время для профилактики и коррекции микробиологических нарушений в пищеварительном тракте все шире стали использоваться пребиотики (термин появился в начале 1990-х гг.). Это препараты немикробного происхождения, способные оказывать

Растительные волокна – фруктополисахариды (инулин) и получаемые на их основе фруктоолигосахариды (олигофруктоза) – обладают способностью стимулировать рост бактерий нормофлоры кишечника, преимущественно бифидобактерий. Они содержатся во многих овощных культурах и в течение многих столетий повсеместно входят в рацион человека.



«Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы»

позитивный эффект на организм хозяина путем селективной стимуляции роста или активизации метаболической функции нормальной микрофлоры. Пребиотики относятся к различным фармакотерапевтическим группам (пищевые волокна – целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины; олигосахариды – 2–10 углеводных остатков природного или синтетического происхождения), но обладают общим свойством – селективно стимулировать рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника. Особенно популярны среди этих препаратов – поли- и олигофруктаны, соевые олигосахариды, галактоолигосахариды, получаемые из природных источников или с помощью биотехнологических или синтетических методов.

Сегодня существует широкий спектр препаратов для коррекции, профилактики и регуляции кишечного микробиоценоза. Врач общей практики, к которому в первую очередь обращается пациент с проблемами, так или иначе связанными с дисбактериозом, должен хорошо ориентироваться во всех этих новинках, предлагаемых производителем. И главным «путеводителем» для специалиста должны быть серьезные сравнительные клинические исследования.

Эффективность современных препаратов

Сравнительной оценке клинико-бактериологической эффективности современных про- и пребиотических препаратов в коррекции дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта был посвящен доклад заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, руководителя клинического отдела Н.М. Грачевой и ее коллег из МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского А.А. Авакова и А.И. Соловьевой. Профессор кафедры гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, д.м.н. М.Д. Ардатская рассказала об исследова-

нии по сравнению эффективно-сти Стимбифида, Линекса и Лактуса на основе результатов изучения метаболитов индигенной микрофлоры кишечника.

Не противопоставляя пробиотики (с усовершенствованием биотехнологических процессов появились препараты, обладающие высокой клинической эффективностью) и пребиотики, докладчики напомнили слушателям, что «крайне важной является необходимость восстановления собственной микрофлоры кишечника, в частности бифидофлоры, а не вынужденное заселение его чужими штаммами».

Оба доклада были выстроены на данных последних (2010 г.) клинико-лабораторных исследований эффективности современных препаратов в коррекции дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта. При исследованиях обращалось особое внимание на корректирующее действие пребиотиков Стимбифида и Лактуса (лактоулоза), а также пробиотика Линекса на микробиоценоз кишечника. Сравнительному изучению подлежали динамика клинических проявлений, бактериологическая картина содержимого кишечника, биохимические аспекты жизнедеятельности кишечной микрофлоры. Также изучалось количественное и качественное содержание метаболитов индигенной микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот – КЖК) в кале у пациентов на фоне приема этих препаратов.

Результаты проведенных бактериологических исследований показали, что у больных до начала лечения в 100% случаев был выявлен дисбактериоз кишечника (1–3-й степени выраженности). После окончания курса лечения (2 недели) Стимбифидом у 30% пациентов отмечались нормальные показатели кишечной флоры; у 70% – слабо выраженные явления дисбактериоза 1-й степени. Содержание микроорганизмов индигенной микрофлоры в фекалиях значительно возросло (бифидобактерии: до 10^8

у 80%, до 10^9 у 20%; лактобактерии: до 10^6 у 55%; E. coli: до 10^8 у 60% пациентов), а выделение условно-патогенных микроорганизмов (гемолизирующих эшерихий, клебсилл, стафилококков, цитробактеров, грибов рода Candida) полностью прекратилось.

Последние исследования показывают, что инулин и олигофруктоза улучшают метаболизм липидов – понижают содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Эти пребиотики стали применяться для профилактики остеопороза благодаря увеличению адсорбции некоторых микроэлементов в кишечнике (Ca, Fe, Mg).

У пациентов, получавших лечение Линексом, до начала лечения дисбактериоз кишечника (1-й и 2-й степени) был выявлен в 95% случаев; после окончания курса лечения (2 недели) число пациентов с дисбактериозом кишечника сократилось до 30%, у 70% наблюдалась нормализация микрофлоры. При этом (в отличие от применения Стимбифида) значительно возросло количество лактобактерий (до 10^6 у 45%, до 10^7 у 50% пациентов), умеренно – бифидобактерий (до 10^8 у 80%, до 10^9 у 10% пациентов) и E. coli (до 10^8 у 90% пациентов). В то же время в отношении элиминации условно-патогенных микроорганизмов на фоне и после окончания терапии получены худшие результаты, чем у Стимбифида.

На фоне терапии Лактусаном также наблюдались положительные сдвиги со стороны кишечной микрофлоры, хотя и в значительно меньшей степени – отмечено лишь исчезновение случаев выраженного дисбактериоза 3-й степени и возрастание числа лиц с 1-й



степенью дисбактериоза. Влияние Лактусана на содержание индигенных микроорганизмов проявилось лишь незначительным увеличением количества бифидобактерий (до 10^8 у 45%).

Одновременно с первым этапом изучалось (методом ГЖХ-анализа) количественное и качественное содержание КЖК – исходно, на 7-й и 14-й дни. Данные исследования показывали, что до лечения во всех подгруппах отмечается достоверное снижение суммарного абсолютного содержания кислот – при-

цирующих С3 и С4, или аэробных микроорганизмов, продуцирующих С2), которые представляют факультативную и остаточную микрофлору. Значения анаэробных индексов (АИ – отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к концентрации уксусной кислот) показывают изменения среды обитания микрофлоры в пользу либо анаэробов (I тип), либо аэробов (II тип).

У пациентов с I типом изменения профиля кислот к 7-му дню лечения препаратом Стимбифид (АИ +0,135 ед.) происходила нормализация уровня С3, отмечались достоверное снижение уровня С4 и повышение уровня С2. У пациентов, принимавших Линекс (АИ +0,064 ед.) и Лактусан (АИ +0,56 ед.), с аналогичными изменениями профиля кислот к этому же периоду наблюдались достоверное снижение уровня С4, тенденция к повышению уровня С2, а также к снижению содержания С3.

К концу терапии (14-е сутки) у пациентов (I тип), принимавших Стимбифид (АИ +0,170 ед.) и Линекс (АИ +0,191 ед.), профиль С2–С4 кислот нормализовался, что свидетельствовало о восстановлении соотношения аэробных/анаэробных популяций бактерий. У пациентов, принимавших Лактусан (АИ +0,126 ед.), хотя и наметился прогресс, однако нормальных значений данные параметры не достигали, следовательно, факультативные анаэробные микроорганизмы все еще сохраняли повышенную активность. Разность этих значений с нормой: Стимбифид +0,018 ед.; Линекс +0,190 ед.; Лактусан +0,055 ед.

В подгруппе пациентов со II типом к концу лечения Стимбифидом также наблюдалась нормализация профиля С2–С4, а вот у Линекса результаты хуже – отмечена нормализация уровня С3 при достоверно положительных изменениях относительного содержания С2 и С4 (но не значений нормы). При приеме Лактусана происходила нормализация уровней

С2 и С3 при достоверном положительном изменении содержания С4. Разность значений АИ с нормой: Стимбифид +0,011 ед.; Линекс +0,059 ед.; Лактусан +0,030 ед., что свидетельствует о восстановлении среды обитания индигенной микрофлоры (при приеме Стимбифида и Лактусана) или о тенденции к ее восстановлению в случае с Линексом.

Учеными также были рассмотрены отношение абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой (изоС5/С6) и уровень изокилот (изоСн), образующиеся в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды. Исходно у пациентов эти параметры были повышены, что свидетельствовало о чрезмерной протеолитической активности условно-патогенных микроорганизмов. Результаты терапии красноречиво показали, что у всех пациентов наблюдались нормализация (или тенденция к ней) процессов протеолиза и естественная элиминация остаточных микроорганизмов. Но эффективность этих процессов более выражена у тех больных, кто принимал Стимбифид.

Выступавшие представили данные по сравнительной оценке розничной стоимости тестируемых препаратов (из расчета на двухнедельный курс). В августе прошлого года курс Стимбифида пациенту обходился в 259 рублей, Лактусана – в 279 рублей, а Линекса – в 978 рублей! И это притом, что, по мнению ученых, все три препарата являются эффективными средствами для восстановления нарушенной микробиоценоза кишечника, но при применении Стимбифида наблюдается наиболее отчетливый положительный клинический эффект (менее выраженный – у Лактусана).

Докладчиками было подчеркнуто, что на фоне лечения Стимбифидом выделение из кишечника условно-патогенных микроорганизмов полностью прекратилось, а при использовании Линекса и Лак-

Особенно целесообразно назначение фруктоолиго- и фруктополисахаридов в группе больных желудочно-кишечными заболеваниями с явлениями дисбактериоза: они улучшают пищеварительную функцию кишечника, снижают воспаление в слизистой оболочке.

знак сниженной активности (или численности) облигатной микрофлоры. А после курса лечения тремя исследуемыми препаратами начинается его плавное увеличение, которое достигает своего максимума к 14-му дню лечения. Наиболее выраженным этот показатель был в группе пациентов, принимавших Стимбифид.

Докладчики подчеркивали еще один интересный момент: исходно можно было выделить 2 типа изменения профиля КЖК: I тип – повышение относительного содержания пропионовой (С3) и масляной кислот (С4) (по сравнению с контролем), II тип – рост количества уксусной кислоты (С2). Это связано с резкой активизацией анаэробных микроорганизмов (бактероидов, пропионибактерий, фузобактерий, эубактерий и клостридий, проду-

«Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы»

тусана – сохранялось. В отличие от применения Линекса и Лактуса-на, проведение 2-недельного курса Стимбифида приводило к длительному – до 2 месяцев – пребиотическому эффекту после лечения. После проведенного курса лечения у пациентов отмечалось плавное нарастание суммарного абсолютного содержания КЖК, но наиболее выраженное было у тех, кто получал Стимбифид.

При использовании Стимбифида отмечается более выраженная динамика повышения метаболической активности облигатной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий (по сравнению с «заселяемыми извне» микроорганизмами пробиотика). Стимбифид в равной степени эффективно корригирует различные типы нарушений (анаэробный и аэробный) состава микроорганизмов, в то время как Линекс максимально эффективен при I типе, а Лактусан – при II. Таким образом, был сделан вывод, что Стимбифид, Линекс и Лактусан являются эффективными средствами для восстановления нарушений микробиоценоза кишечника. Эффект от их применения (по ряду показателей, характеризующих восстановление качественного состава микроорганизмов, баланса аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов, восстановления внутрипросветной среды обитания, процессов протеолиза) отмечается к 7-му дню использования. Докладчики подчеркнули, что они считают целесообраз-

ным использование пребиотиков в постоянном режиме, а также сочетанный курсовой прием с пробиотиками для достижения максимального эффекта лечения и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника.

Эффективность Стимбифида в терапии у детей

В ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (заместитель директора по научной работе, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Н.А. Семина) было проведено клиническое исследование эффективности Стимбифида в комплексной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей. Дело в том, что по распространенности ОКИ стоят на втором месте после острых респираторных вирусных заболеваний, причем наиболее высокая заболеваемость регистрируется у детей раннего возраста: 2,46 случая заболевания в год на 1 ребенка в возрасте до 3 лет. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от ОКИ и их осложнений умирают более 5 млн детей.

В патогенезе острых кишечных инфекций особое место занимает нарушение нормальной микрофлоры кишечника, регистрируемое у 95–97% больных. Поэтому в комплексной терапии ОКИ особое место следует отводить своевременной и эффективной коррекции дисбиотических нарушений – применению пробиотических и пребиотических препаратов. Но в



О.Н. Минушкин

остром периоде ОКИ пробиотики оказались эффективными только в отношении ротавирусной инфекции, а при бактериальных кишечных инфекциях результаты были неоднозначными. Исследователи из ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в комплексной терапии ОКИ бактериальной природы использовали пребиотик Стимбифид.

Под наблюдением находились 60 детей, больных ОКИ (от 6 месяцев до 6 лет). Сопоставив динамику клинических симптомов ОКИ, исследователи установили, что включение Стимбифида в схему терапии основной группы детей с первых дней заболевания позволило быстрее купировать гастроинтестинальные симптомы. При этом специалисты отметили хорошую переносимость препарата (как в монотерапии, так и в комбинации с Бифидумбактерином), а также отсутствие каких-либо негатив-

Предшественник фруктоолигосахаридов – инулин – содержится во многих продуктах питания человека: в луке-порее (3–10%), репчатом луке (2–6%), спарже (1–3%), пшеничной и рисовой муке (1–4%), бананах (0,3–0,7%). Но самое высокое содержание инулина – в топинамбуре и цикории – до 10–12% живого веса (почти 60% в пересчете на вес сухого остатка).

**М.Д. Ардатская**

ных побочных, в том числе аллергических, реакций.

При монотерапии Стимбифидом было отмечено повышение клинической эффективности на 20%, а также улучшение микробиологического пейзажа, в том числе восстановление нормального уровня бифидобактерий у 50% больных, нормальной кишечной палочки – также у 50% пациентов. Положительные изменения в составе облигатной микрофлоры способствовали элиминации *E. coli* с измененной ферментативной активностью у 30% пациентов, *Staphylococcus aureus* – у всех больных этой группы, уменьшению уровня дрожжевых грибов – у 30%.

Еще более явный эффект был достигнут у пациентов, принимавших Стимбифид в комплексе с препаратом бифидобактерий: дефицит бифидобактерий ликвидирован у 70% больных, нормализация уровня *E. coli* достигнута у 50% детей, а также у всех пациентов – полная элиминация условно-патогенных бактерий (клебсиелла, цитробактер) и *St. aureus*. В груп-

пе пациентов, принимавших только пробиотик, содержащий бифидобактерии, у 60% детей сохранялся дефицит лакто- и бифидобактерий, уровень нормальной кишечной палочки не изменился, как и количество дрожжевых грибов и *St. aureus*.

После окончания лечения среди детей, получавших Стимбифид, не было выявлено ни одного пациента с 3-й степенью дисбактериоза (для сравнения: в группе, получавшей пробиотик в виде монотерапии, выраженность микробиологических нарушений не изменялась и не было ни одного случая восстановления эубиоза).

Резюмируя полученные результаты, исследователи отметили: «Включение в комплексную терапию ОКИ у детей 1–12 лет Стимбифида в возрастных дозировках курсом не менее 14 дней повышает эффективность терапии и способствует сокращению длительности диарейного синдрома и метеоризма. Использование Стимбифида в остром периоде ОКИ у детей (как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратом бифидобактерий) оказывает положительное влияние на состояние микроэкологии толстой кишки, обеспечивая восстановление нормального уровня бифидобактерий, повышение уровня нормальной кишечной палочки, а также элиминацию условно-патогенных микроорганизмов. Для повышения эффективности биоценозкорректирующего потенциала монотерапии Стим-

бифидом необходимо увеличение длительности курса приема препарата до 30 дней».

В многочисленных медицинских исследованиях показано, что фруктоолигосахариды, содержащиеся в Стимбифиде, не только прекрасно защищают и восстанавливают микрофлору кишечника, но и на 20% увеличивают усвоение кальция, что особенно важно для детей в период формирования скелета. Они эффективно повышают иммунитет, снижая частоту респираторных и вирусных инфекций, улучшают умственную деятельность и общее самочувствие, способствуют нормализации массы тела. Стимбифид рекомендован к применению с 6 месяцев жизни и практически не имеет противопоказаний.

Коррекция заболеваний легких Стимбифидом

Выступавшая на симпозиуме с докладом профессор М.Д. Ардатская рассказала о клинических испытаниях Стимбифида, проведенных в Учебно-научном медицинском центре Управления делами Президента РФ. Этот пребиотик показал высокую клиническую эффективность в коррекции нарушений микробиоценоза у пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких на фоне и после проведения антибактериальной терапии (АБТ).

Было проведено несколько исследований. К примеру, ученые рас-

Родиной физиологического функционального питания считается Япония. Еще в 1984 г. в рамках государственного заказа была начата работа над первым проектом по созданию функционального питания. В 1991 г. там был принят закон об улучшении питания, в 2001 г. – национальный закон «О пропаганде здорового образа жизни», обязывающий граждан Японии заботиться о своем здоровье.



«Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы»

сма тривали возможности препарата в группе здоровых лиц, но с выявленным дефицитом облигатной флоры (бифидобактерий – в 50%, лактобактерий – в 30% случаев). Результаты бактериологического исследования были весьма показательными: после 18 дней приема отмечено повышение количества бифидобактерий до нормальных значений у 4 человек (из 5), лактобактерий – у 3 (из 3). У 1 человека со сниженной численностью бифидобактерий их количество возросло на 1 порядок (с 10^6 до 10^7). Повышения числа микроорганизмов остаточной флоры не было выявлено ни у одного человека. ГЖХ-анализ показал повышение абсолютного содержания кислот, что также говорит о восстановлении численности и активности облигатных представителей толстокишечной микрофлоры.

Второе исследование включало две группы больных (обострение хронического бронхита и острые пневмонии) с разными вариантами лечения: 2А – Стимбифид на фоне антибактериальной терапии (АБТ); 2Б – группа сравнения (только антибактериальные препараты). Основу схем лечения в обеих группах составили антибактериальные средства широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды). У 86,7% и 90% больных исходно были выявлены симптомы кишечной диспепсии, в основном связанные с предшествующим приемом антибиотиков, сопутствующей патологией и т.д.

У пациентов 2А группы на фоне 10-дневного курса лечения, кроме эффекта терапии основного заболевания, отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике: болевой симптом купирован у 13,3% (исходно – 26,7%), урчание – у 33,3% (исходно – 40%), метеоризм – у 26,7% (исходно – 40%). Нормализовалась кон-

систенция стула и частота дефекаций у 46,7% (исходно – 67,7%); периодическое послабление сохранилось после лечения у 13,3%. Время транзита карболена по пищеварительному тракту увеличилось с $14,5 \pm 4,5$ ч до $19,3 \pm 3,7$ ч.

В группе сравнения 2Б отмечалось нарастание симптомов кишечной диспепсии после проведения АБТ. Болевой симптом констатирован у 30% (исходно – 20%), урчание – у 7 человек (исходно – 4), метеоризм – у 6 человек (исходно – 4). Кашицеобразный стул и увеличение частоты дефекаций зафиксированы у 80% (исходно – 60%). Патологические примеси в кале (слизь) выявлены у 40% (исходно – 20%).

Исходно у пациентов обеих групп бактериологическое исследование показало в составе микрофлоры (главной, факультативной и остаточной) толстой кишки снижение количества бифидо- и лактобактерий (100% в обеих подгруппах); появление кишечной палочки с измененными свойствами (лактозонегативной, гемолитической) – у 40% (2А) и у 70% (2Б); факультативных и условно-патогенных энтерококков – у 53,3% (2А) и 60% (2Б); золотистого стафилококка – у 2 пациентов из каждой подгруппы; повышенного количества клостридий флоры – у 33,3% (2А) и 40% (2Б); грибов рода *Candida* – у 40% (2А) и 70% (2Б).

А вот ситуация после лечения: у пациентов основной (2А) группы отмечено: увеличение количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) – у 46,7%, нормализация – у 13,3%, уменьшение выявления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки – у 20%, клостридий – у 20%. Уменьшилось также количество условно-патогенных энтеробактерий у 26,7% и грибов рода *Candida* у 40%. В группе 2Б: микробиологический статус сохранился или имел тенденцию к ухудшению показателей – дальнейшее снижение количества облигатной молочнокислой флоры, сохранилась (или увеличилась у 30% пациентов) частота вы-

явления неполноценной и гемолизирующей кишечной палочки, клостридий, условно-патогенных энтеробактерий, грибов рода *Candida*.

Исходно в группе 2А 1-я степень дисбактериоза констатирована у 6,7% больных, 2-я степень – у 73,3%, 3-я степень – у 20%. После

В России на основе

фруктополисахаридов создан уникальный препарат – Стимбифид (ООО «В-МИН» / ООО «МедСтар»), содержащий инулин, олигофруктозу, витамины С, В₁, В₆, В₁₂, Е, РР, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин и микроэлементы цинк, селен. Эффективность Стимбифида подтверждена многочисленными исследованиями.

комплексного лечения: 1-я степень установлена у 33,3%, 2-я – у 53,3%, 3-я – у 13,4%. Исходные показатели в группе 2Б: 1-я степень констатирована у 10% больных, 2-я степень – у 70%, 3-я степень – у 20%. После проведения АБТ: 1-я степень – 10%, 2-я – 50%, 3-я – 40%.

Методом газо-жидкостного хроматографического анализа были исследованы КЖК в кале больных исследуемых подгрупп до и после курсов лечения. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (С₂–С₆) также оказались вполне предсказуемыми. Исходно абсолютная концентрация КЖК у больных была снижена в 2,5–3 раза по сравнению с нормой. Более того, при заболеваниях легких исходно наблюдалось изменение профиля С₂–С₄, выражающееся в снижении доли уксусной и масляной кислот и повышении доли пропионовой кислоты. Значе-



А.А. Аваков ния АИ отклонены в область резко отрицательных значений (-0,681 и -0,644 ед. соответственно).

По мнению М.Д. Ардатской, «данный феномен может быть объяснен косвенным воздействием на микрофлору, обусловленным легочной патологией (развитие гипоксии), за счет изменения циркуляции водорода. Неполное высвобождение H_2 в легких, обусловленное наличием патологии, приводит к возврату и накоплению его в полости кишечника. Это, в свою очередь, вызывает смещение окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды в сторону резко отрицательных значений, при которых блокируются ферредоксинсодержащие ферменты, обеспечивающие жизнедеятельность облигатных анаэробов. На этом фоне начинают активно продуцировать условно-патогенные анаэробы, в частности штаммы условно-патогенных бактерий».

На фоне проводимой комплексной терапии у больных группы 2А была отмечена тенденция к повышению абсолютной концентрации

КЖК (тенденции к восстановлению микробиоценоза кишечника), при этом в группе 2Б она практически не изменялась на фоне лечения АБ. В основной группе явно просматривалась тенденция к формированию нормального профиля кислот: достоверно повышались доли уксусной и масляной кислот при снижении доли пропионовой кислоты. АИ смещались в сторону нормальных значений.

А в группе 2Б увеличивалась доля пропионовой кислоты, возрастало содержание масляной кислоты (за счет активизации остаточной анаэробной микрофлоры и, в частности, условно-патогенных штаммов рода *Clostridium*). Соответственно, значения АИ отклонялись в более отрицательные области, то есть дисбаланс между аэробными/анаэробными популяциями микроорганизмов нарастал.

Стимбифид и микрoэкологические нарушения

В серии следующих испытаний подобным образом была оценена эффективность Стимбифида в коррекции микрoэкологических нарушений, возникших вследствие АБТ. Специалисты и пациенты высоко оценили этот пребиотик. «Можно констатировать высокую эффективность Стимбифида в качестве средства профилактики и коррекции нарушений микрo-

биоценоза. Препарат эффективно стимулирует рост числа бифидобактерий у практически здоровых лиц как с измененным составом кишечной микрофлоры, так и без него. Он является препаратом, который обеспечивает профилактику и коррекцию дисбиотических нарушений во время проведения антибактериальной терапии и после нее. Происходят положительные сдвиги в составе экосистемы толстой кишки, заключающиеся в изменении метаболической активности и родового состава толстокишечной микрофлоры, нормализации анаэробно-аэробных взаимоотношений, восстановлении внутрипросветного окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды. Этот пребиотик устраняет явления кишечной диспепсии, опосредованно приводит к устранению болевого синдрома и восстановлению двигательной активности кишечника. Он характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. Все это позволяет рекомендовать Стимбифид для применения с целью стимуляции роста облигатной флоры у практически здоровых лиц, а также для профилактики и восстановления нарушений микробиоценоза, связанных с проведением антибактериальной терапии». ©

Подготовила Н. Токарева

Установлено, что Стимбифид увеличивает содержание полезных бифидобактерий в кишечнике до 10 млрд в 1 г, что превышает аналогичные показатели при использовании традиционного Бифидумбактерина в 10 раз. Пребиотик Стимбифид показывает высокую эффективность при острых кишечных инфекциях и дисбактериозе у детей, не нарушает законов функционирования микробиоценоза кишечника, лишь корректно оказывает ему помощь.

Новейшая Российская разработка на основе фруктоолигосахаридов – **Стимбифид** увеличивает содержание полезных бифидобактерий в кишечнике до 10^{10} (!) в 1 г, что превышает аналогичные показатели при использовании традиционного бифидумбактерина в 10 раз!

10^{10}



СТИМБИФИД

СТИМУЛЯТОР БИФИДОБАКТЕРИЙ



СВ №77.99.23.3. У10957.12.08
ТУ №9330-002-50168265-05 с изм. №1

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА

Уникальный состав для быстрого и эффективного восстановления нормальной микрофлоры кишечника:

• Фруктополисахариды и фруктоолигосахариды (Бельгия)

Растительные волокна - фруктополисахариды (инулин) и получаемые на их основе фруктоолигосахариды (олигофруктоза) содержатся во многих фруктовых и овощных культурах, и, таким образом входят в наш повседневный рацион на протяжении многих столетий. Они не перевариваются в желудке и тонком кишечнике и доходят до толстого кишечника в практически неизменном виде, где они селективно стимулируют рост полезных бифидобактерий. Таким образом, инулин и олигофруктоза являются *эксклюзивным питанием для бифидобактерий* - основного компонента облигатной микрофлоры кишечника.

Специально разработанная формула Стимбифида, содержащего уникальную композицию длинных (GFn, n=2-60) и коротких цепочек (GFn, n=2-8) фруктосахаридов, обеспечивает снабжение бифидобактерий *эксклюзивным питанием* по всей длине толстого кишечника, чем достигается:

• **Пробиотический эффект.** При монотерапии - многократный рост собственной бифидофлоры кишечника. При совместном назначении с пробиотиками на основе живых бифидобактерий наблюдается выраженный синергический эффект, связанный с одновременным поступлением в кишечник живых бактерий и *эксклюзивного питания* для них.

- **Эффект диетического (иннуитов) волокна.** Способствуют увеличению массы стула и частоты дефекаций.
- **Повышение сопротивляемости организма и улучшение самочувствия.**
- **Значительно снижают уровень кальция.**

• Витаминно-минеральный комплекс для улучшения работы ЖКТ и иммунной системы (Швейцария)

Витамины: биотин, С, Е, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В_С, В₁₂. Микроэлементы: Se (селен), Zn (цинк).

Показания к применению:

- дисбактериозы (дисбиозы) кишечника и их профилактика
- острые и хронические кишечные инфекции и их профилактика
- аллергические заболевания и иммунодефицитные состояния
- восстановление микрофлоры кишечника после антибиотико- и химиотерапии
- хронические колиты
- функциональные расстройства работы кишечника

Реклама

Поставки в аптеки в РФ: ЗАО ЦВ «Протек»

Подробная информация на сайте: www.disbak.ru

Аптечная справочная по г. Москве и МО: (495) 995-995-1



Вопросы лечения заболевания кишечника

Научно-практическая конференция «Функциональные и органические заболевания кишечника в повседневной практике» состоялась в начале апреля 2011 г. в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского. Программа этой конференции вышла далеко за сферу интересов гастроэнтерологов. Вопросы, предложенные организаторами, оказались актуальными и востребованными в повседневной практике терапевтов, педиатров, врачей общей практики, рентгенологов.

Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения Московской области, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (кафедры гастроэнтерологии, общей врачебной практики и факультет усовершенствования врачей). Почетными председателями мероприятия стали директор ЦНИИ гастроэнтерологии, профессор Л.Б. Лазебник, директор МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАМН, профессор Г.А. Оноприенко и декан факультета усовершенствования врачей МОНИКИ, профессор Б.В. Агафонов.

Рабочую часть утреннего заседания конференции открыл доклад доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заместителя министра здравоохранения Московской области, главного гастроэнтеролога Московской области Елены Александровны БЕЛОУСОВОЙ на тему «Абдоминальный болевой синдром при заболеваниях кишечника».

Докладчик подробно остановилась на многочисленных причинах возникновения и разнообразии механизмов абдоминальной боли, обратив особое внимание слушателей на то, что основные характеристики боли разной этиологии (интенсивность, локализация, длительность и пр.) не всегда строго специфичны, часто схожи, а потому приводят к диагностическим ошибкам и неправильному лечению.



«Абдоминальная боль – это сложный синдром, комплекс местных, неврологических, нейропсихических и других признаков, отражающих серьезное заболевание всего организма, сопровождающийся резким ухудшением качества жизни и требующий многонаправленной коррекции. Уже из этого определения следует, что лечить надо не сам симптом (боль), а больного. Но на практике начинается лечение “посимптомно”, – с сожалением отметила Елена Александровна и напомнила участникам конференции, что, несмотря на все сложности определения и устранения настоящей причины функциональных нарушений, при тщательном сборе анамнеза и детальном обследовании топография и механизм боли должны быть установлены. И хотя само понятие «боль» вроде бы требует «обезболивания», применения анальгезирующих препаратов, при абдоминальной боли врач должен остановиться на тактике лечения основного заболевания. Например, прием при язвенной болезни H₂-блокаторов (или ингибиторов протонной помпы) за несколько дней избавляет пациента от боли. Таким образом, правильное медикаментозное лечение гастроэнтерологического заболевания и без дополнительного назначения анальгетиков справляется с его главным симптомом – болью. Профессор Белоусова подчеркнула, что коррекция функциональных нарушений и купирование висцеральной боли должны быть комплексными, направленными на ликвидацию ее основного механизма (нарушение моторики и чувствительности) в сочетании с медикаментозными и немедикаментозными психотерапевтическими воздействиями.



«Функциональные и органические заболевания кишечника в повседневной практике»

Большой интерес у участников конференции вызвал доклад профессора, заслуженного врача РФ, директора ЦНИИ гастроэнтерологии Л.Б. ЛАЗЕБНИКА «Скрининг колоректального рака в Москве». Тема эта актуальна для нашей страны (впрочем, как и для других промышленно развитых стран) – колоректальный рак (КРР) в структуре онкологических заболеваний занимает второе место по смертности и третье по частоте (у мужчин – после рака легких и предстательной железы, у женщин – после рака легких и молочной железы).

Л.Б. Лазебник отметил, что у большинства больных КРР развивается из аденоматозных полипов. Их малигнизация происходит в течение 5–10 (и более) лет. Следовательно, успех в снижении заболеваемости этим видом рака во многом обусловлен своевременным выявлением и удалением доброкачественных полипов. Поэтому раннее выявление заболевания возможно лишь «посредством массового скрининга популяции с повышенным риском КРР даже при отсутствии каких-либо жалоб и симптомов со стороны ЖКТ».

Сотрудники ЦНИИ гастроэнтерологии возлагают большие надежды на генетические исследования – были разработаны специфические тесты с использованием ДНК-маркеров (идентификация гена аденоматозного полипоза толстой кишки на длинном плече хромосомы 5 в локусе 5q21). Но на сегодняшний день самым точным и доступным способом диагностики является колоноскопия (КС), а скрининг с ее использованием – наиболее реальной программой. Есть только одна проблема: КС – не дешевая процедура, и назначать ее следует только тем людям, которые входят в группу высокого риска развития КРР (к примеру, он возрастает после 50 лет, при семейном аденоматозном полипозе, наследственном неполипозном КРР, у пациентов с клиническими симптомами заболевания кишечника и пр.).

По инициативе главного терапевта Москвы, директора ЦНИИ гастроэнтерологии Л.Б. Лазебника было проведено пилотное эпидемиологическое исследование – в Юго-Западном округе организовали анкетирование, в ходе которого 1189 участников отвечали на вопросы, связанные с выявлением хронического запора, симптомов тревоги (примесь крови в кале, немотивированная потеря массы тела, боль в животе, лихорадка). После анализа анкет 300 опрошенным потребовалось проведение эндоскопического обследования толстой кишки (ректоскопия + колоноскопия). Прошли такое обследование 222 человека. Полипы выявлены у $10,8 \pm 2,1\%$, КРР – у $4,5 \pm 1,4\%$, дивертикулы – у $16,2 \pm 2,5\%$, выраженный геморрой – у $67,6 \pm 3,1\%$ обследованных.

«Согласно проводившимся нами эпидемиологическим исследованиям, кишечные симптомы выявляются у 32,8% рабочих и служащих промышленных предприятий Москвы. Следовательно, в скрининге нуждаются приблизительно 2,7 млн человек, из них с высоким риском – 300 тыс. человек. Ожидается, что КРР будет обнаружен у 1% (26 700 человек), а у 10% (267 000 человек) – аденоматозные полипы, подлежащие удалению», – подытожил докладчик.

Участники конференции заслушали и обсудили доклады, посвященные другим не менее актуальным проблемам гастроэнтерологии: «Дифференциальный диагноз синдрома диареи» (проф. Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов), «Трудности ведения больных с синдромом раздраженного кишечника» (д.м.н. М.В. Черногорова), «Диагностические возможности эндоскопии при заболеваниях тонкого кишечника» (проф. П.Л. Шербаков), «Современная лучевая диагностика болезней кишечника» (проф. Г.А. Сташук), «Желудочно-кишечные кровотечения: этиология, дифференциальный диагноз, лечение» (проф. А.Ф. Логинов) и др.



Особое внимание на конференции было уделено гастроэнтерологическим проблемам в педиатрии. И это не случайно, так как в последние годы увеличивается распространенность функциональных заболеваний пищеварительного тракта не только у взрослых, но и у детей. Так, синдром диспепсии сегодня регистрируется у 70% населения нашей страны. Но вот его механизмы развития у детей специалистам понятны не до конца. Этим проблемам был посвящен доклад «Функциональные гастроинтестинальные расстройства в педиатрии» (проф. кафедры детских болезней № 2 педиатрического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, зав. кафедрой ФУВ МОНИКИ, заслуженный врач РФ Г.В. Римарчук, к.м.н. Л.И. Васечкина).

Вопросам применения пробиотиков был посвящен доклад «Нарушение кишечной микрофлоры в детском возрасте» (руководитель отделения детских болезней МОНИКИ, проф. Л.В. Феклисова). О достоинствах пробиотиков, лекарственных средств и препаратов, упомянутых в выступлениях докладчиков, можно было узнать у представителей фирм-производителей на специально организованной выставке. ☺

Подготовила Н. Александрова



Актуальные проблемы инфекционной патологии



*28–30 марта 2011 г. в Москве
состоялся III ежегодный
Всероссийский конгресс по
инфекционным болезням. Его
организаторами выступили
Министерство здравоохранения
и социального развития Российской
Федерации, Федеральная служба
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия
человека, Российская академия
медицинских наук, Центральный
НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора, Национальное
научное общество инфекционистов,
Национальная ассоциация
диетологов и нутрициологов
и Федерация педиатров стран СНГ.*

Несмотря на существенные достижения зарубежной и отечественной науки в этой области, проблемы инфекционной патологии не утратили своей актуальности. Усилия, предпринимаемые человечеством в борьбе с инфекциями, привели к ликвидации или значительному снижению распространенности многих заболеваний.

Однако, как отметил сопредседатель конгресса В.И. ПОКРОВСКИЙ (проф., директор ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАМН), природа ставит перед нами новые, все более сложные задачи, над решением которых трудятся ученые всего мира. Помимо появления принципиально новых форм инфекционной патологии, медики сталкиваются с патоморфозом существующих, казалось бы, хорошо изученных болезней. Нельзя сбрасывать со счетов и социальные аспекты данной проблемы: вопросы борьбы с биотерроризмом, обеспечения безопасности страны

во многом связаны с эффективной работой инфекционистов и эпидемиологов.

Эта тема была продолжена в докладе второго сопредседателя форума – руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессора, академика РАМН, заслуженного врача Российской Федерации Г.Г. ОНИЩЕНКО на тему «Особенности эпидемиологии инфекционных болезней в РФ. Задачи и пути снижения заболеваемости». Председатель Комитета Государственной Думы по охране здоровья О.Г. БОРЗОВА отметила, что реализация мероприятий национального проекта «Здоровье» (в том числе вакцинопрофилактики) обеспечила в стране устойчивую санитарно-эпидемиологическую ситуацию. По многим инфекционным болезням отмечено снижение уровня заболеваемости. К сожалению, в последнее время отмечаются и тревожные тенденции в эпи-

III ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням

демологической ситуации: эпидемия гриппа (2009 г.), возврат полиомиелита (2010 г.), рост заболеваемости корью (2010 г.). Причины этого очевидны – неорганизованная трудовая миграция, активное развитие туризма.

Вопросы профилактики, вакцинации, проведения противоэпидемических мероприятий не теряют своей актуальности и в XXI веке. Усилия законодателей направлены на решение этих вопросов. В принятом федеральном бюджете на 2011–2013 гг. на иммунизацию населения в рамках Национального календаря профилактических прививок предусмотрено ежегодно по 5,6 млрд руб. в 2011–2012 гг. и 6,1 млрд руб. в 2013 г.

При подготовке конгресса организаторы строили его научную программу с учетом интересов разноплановых специалистов – ученых, практических врачей, сотрудников службы эпиднадзора, организаторов здравоохранения, студентов медицинских вузов.

Так, большое внимание было уделено теоретическим вопросам, в том числе иммунологическим аспектам инфекционного процесса, патогенетическим основам формирования заболеваний и их осложнений, новым подходам к диагностике, лечению и профилактике инфекций у взрослых и детей.

В рамках конгресса прошли многочисленные симпозиумы, круглые столы, посвященные вопросам организации инфекционной помощи населению Российской Федерации, проблемам и путям их решения; совершенствованию эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями в РФ; современным технологиям индикации и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний; стандартам и алгоритмам диагностики и лечения инфекционных болезней; исходам инфекционных заболеваний и тактике реабилитации; перспективам совершенствования диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции; вопросам профилактики инфекци-



О.Г. Борзова

онных заболеваний в современных условиях; новым технологиям преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе, а также региональным аспектам инфекционной патологии.

Научная программа форума включала целый ряд проблем, актуальных для гастроэнтерологов. Прежде всего, это кишечные инфекции (симпозиумы «Фармакотерапия кишечных инфекций», «Неинфекционные аспекты диарейного синдрома» и др.). В первый же день работы конгресса состоялся симпозиум «Актуальные вопросы терапии кишечных инфекций», на котором были рассмотрены современные подходы к энтеросорбции и возможности клинического применения при кишечных инфекциях эффективных энтеросорбентов, в том числе и растительного происхождения. Актуальным был симпозиум «Инфекционные поражения ЖКТ: проблемы диагностики и терапии», где обсуждались особенности иммунопатогенеза, ферментовыделительной функции и микробиоценоза или гиперурикемии и кетоацидоза при острых кишечных инфекциях у детей.

Учитывая уровень заболеваемости, частоту инвалидизации и смертности, чрезвычайно важное медицинское и социально-экономическое значение имеет лечение вирусных гепатитов. Сегодня вирусы гепати-

тов В, С и D – наиболее частая причина хронических гепатитов, циррозов печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). На конгрессе инфекционисты уделили серьезное внимание диагностике и лечению гепатитов. На первом пленарном заседании президент Французской ассоциации заболеваний печени Paul Cales выступил с докладом «Современное состояние и перспективы неинвазивной диагностики поражения печени при вирусных гепатитах». В рамках форума прошло пять симпозиумов, посвященных актуальным вопросам этой патологии, – «Диагностика и лечение вирусных гепатитов», «Хронический гепатит В: анализ клинических ситуаций», «Хронический гепатит В: на пути к цели терапии», «Перспективы терапии хронических вирусных гепатитов», «Лечение хронических гепатитов на современном этапе: новый взгляд на старые проблемы».

В рамках работы конгресса состоялось общее собрание членов Научного общества инфекционистов. За время, прошедшее с предыдущего мероприятия, численность членов общества выросла на 200 человек. Уровень организации III ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням позволяет предположить, что к следующему конгрессу состав общества станет еще солиднее. ☺

Подготовила Н. Токарева



В.А. Тутельян



Вашему вниманию предлагается статья С.А. Вайсенберга, опубликованная в одном из самых авторитетных изданий начала XX века – «Врачебной газете». Надеемся, что опыт прошлых лет будет интересен и современным специалистам.

Эффективное слабительное пурген

*«Врачебная газета», 1908 год
С.А. Вайсенберг (Елизаветград)*

Стремление новой медицины отделаться от старых аптекарских продуктов в их сыром виде и заменить их химически определенными и чистыми препаратами вызвало со стороны промышленности усиленное предложение таких препаратов, так что каждый день рождает все новые и новые медикаменты, большая часть которых по весьма понятной причине сходит со сцены. Столь чрезмерная фабрикация новых медикаментов не оправдывается ни наукой, ни практикой, а лишь стремлением к наживе, заставляет большинство врачей относиться скептически к каждому новому средству. Но, принимая во внимание нашу беспомощность во многих случаях, мы обязаны испробовать каждое новое средство, прежде чем забросить его. С этой точки зрения я и приступил к опытам с пургеном, тем более что все слабительные средства, которыми доньше оперирует медицина, крайне несовершенны. К этому меня побудило еще и то, что в русской медицинской литературе, насколько мне известно, не было еще речи о пургене.

К каждому лекарству, а тем более к слабительному, к которому приходится чаще всего прибегать, должны быть предъявлены следующие требования: 1) оно должно быть приятно на вид и вкус; 2) оно должно действовать в малых дозах; 3) его действие должно быть верным; 4) оно не должно иметь побочных действий. На основании данных литературы и собственных многочисленных наблюдений могу сказать, что пурген удовлетворяет всем этим требованиям больше, чем всякое другое слабительное.

Я не буду останавливаться на известных, в сущности, каждому врачу теориях и причинах запора, а также не буду приводить казуистического материала, служащего в большей части случаев только балластом, а перейду прямо к фактическим данным о пургене.

Пурген есть особая форма давно известного в химии, как реактив на щелочь, фенолфталеина. Его слабительное действие открыто совершенно случайно врачом Vamossy, приват-доцентом фармакологического института в Буда-

пеште. Венгерское правительство было вынуждено снабдить искусственные вина легко определяемым показателем, каковой оно нашло в фенолфталеине, легко растворяющемся в спирте и придающем щелочным растворам пурпурную окраску. Но потребители этих вин вскоре заметили слабительное их действие, и врач Vamossy приписал это действие присутствию фенолфталеина, что и подтвердилось дальнейшими его опытами. Фенолфталеин, названный для краткости пургеном, есть желтый безвкусный порошок, не растворяющийся в воде. Уже незначительная доза его, 0,1–0,3, действует послабляюще на взрослого, вследствие чего аптекарь Bayer в Будапеште имел возможность придать пургену приятную на вкус и вид форму.

Пурген существует в продаже в трех видах: 1) Baby-Purgen для детей в виде маленьких розовых лепешек, содержащих по 0,05 фенолфталеина; 2) для взрослых в виде маленьких желтых лепешек с 0,1 фенолфталеина; 3) для больных, лежащих в постели, в виде больших квадратных лепешек с 0,5 фенолфталеина в каждой. Лепешки пургена имеют приятно-сладкий и ароматный вкус и охотно принимаются самыми маленькими детьми и самыми капризными больными.

Если принять во внимание, что все без исключения слабительные средства очень противны на вкус и что от одного их вида больных во многих случаях тошнит, то внешность и вкус пургена служат для него уже достаточной рекламой. Особенно охотно берут его дети, которые даже не подозревают в нем лекарства, считают его конфетой, а между тем к каким только ухищрениям, а верно, и попыткам не приходилось прибегать при даче ребенку слабительного.

При назначении пургена следует руководствоваться обычной деятельностью кишечника больного и назначать соответствующую этой деятельности дозу. Там, где кишечник работает хорошо, одна



Из архива «Врачебной газеты» за 1907–1908 гг.

или две лепешки с дозой пургена, соответствующей возрасту, вполне достигают цели. В противном случае можно назначать вдвое или втрое больше.

На основании собственного опыта я рекомендую начинать с больших доз и, постепенно понижая, определить потребную для данного случая дозу. Такой метод назначения можно рекомендовать ввиду полной безвредности препарата и его безболезненного действия. В литературе описаны действия, когда дети, ввиду приятного вкуса пургена, съедали целые коробки его, что вызывало только частые, но безболезненные испражнения.

Действие пургена наступает, в зависимости от дозы и обычной работоспособности кишечника, через 4–12 часов. Для ускорения действия лепешки пургена следует разжевать или, по крайней мере, раскусить. Как я уже сказал, он действует совершенно безболезненно, не вызывая никаких побочных явлений, чего нельзя сказать о других слабительных. Я не наблюдал ни разу ни рвоты, ни даже тошноты после его приема. А также никто из моих многочисленных больных не жаловался при его действии на обычно столь неприятные явления усиленной перистальтики, как-то: урчания, колики или рези.

Его действие, если только принятая доза не была слишком мала, выражается по истечении вышесказанного времени в одно- или двукратном кашицеобразном стуле без столь болезненных, свойственных многим слабительным, постоянных позывов в виде тенезмов.

Вследствие этих его особенностей пурген особенно показан при столь частых хронических запорах различного происхождения, где его удобнее всего принимать на ночь без риска лишиться сна.

Моя четырехлетняя девочка страдает запорами от рождения, и между тем как раньше я вынужден был вследствие полного отказа от



каких-либо слабительных в какой угодно форме прибегать к все более и более обильным клизмам, вызвавшим, наконец, полную атонию кишечника и застой каловых масс. Я теперь в двух желтых лепешках пургена, делаемых через день, нашел для нее то слабительное, которое она охотно принимает. Незаменимым средством пурген также является для тех, кому требуется верное и безболезненное действие без приливов в область брюшной полости, как, например, у беременных и у родильниц. Mendelsohn давал его с успехом сердечным и почечным больным.

Скажу еще несколько слов о причинах действия пургена по исследованиям врача Vamossy, проливающим некоторый свет и на особенности его действия. Пурген проходит через кислое содержа-

ние желудка без изменения, но в щелочной среде тонких кишок он превращается в натриевую соль, обладающую, в противоположность другим натриевым солям, крайне незначительной диффузией. Вследствие этого развивается высокое осмотическое давление, которое ведет к обильному накоплению жидкости в кишечнике. Замечено, что пурген у животных не производит никакого действия, вследствие того что особенности их кишечника не дают ему возможности превратиться в натриевую соль. Из введенного пургена только незначительная часть всасывается и поступает в кровь. Эти физиологические особенности пургена достаточно объясняют его послабляющие действия, а также и его неядовитость даже в больших дозах. ☉



Литература

О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, М.Д. АРДАТСКАЯ, В.В. БАЛЫКИНА, О.Ф. ШАПОШНИКОВА, Н.В. РЯБИНИНА
Тактика ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Роль Месакола в лечении

1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Дивертикулярная болезнь // Основы клинической гериатрии: Монография. М.: Принт-ателье, 2008. С. 195–201.
2. Дивертикулярная болезнь (дивертикулез) толстой кишки. Методические рекомендации. СПб., 2010. С. 24.
3. Дивертикулез – недооцененная нозологическая единица // Материалы Фальк-симпозиума № 148. 17–18 июня 2005 г.
4. Tursi A. Mesalazine for diverticular disease of the colon // Expert Opin. Pharmacother. 2005. Vol. 6. P. 69–74.
5. Zielke A., Hasse C., Nics C. et al. Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis // *Bz. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 385–388.
6. Di Mario F., Comparato G., Farigliulo L., Aragone G. et al. Use of mesalazine in diverticular disease // *J. Clin. Gastroenterol.* Vol. 40. 2006. P. 155–159.
7. Gatta L., Vakil N., Vaira D. et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44 (2). P. 113–119.

С.М. ЗАХАРЕНКО, Ю.А. ФОМИНЫХ, С.Н. МЕХТИЕВ
Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром

1. Bibiloni R., Membrez M., Chou C.-J. Gut Microbiota, Obesity and Diabetes // *Ann Nestlé.* 2009. Vol. 67. P. 39–48.
2. Бокова Т.Д., Урсова Н.И., Ардатская М.Д. Нарушения спектра короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением и их коррекция с помощью нормофлорина-Д // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* 2008. Т. 5. № 2. С. 44–49.
3. Кочергина И.И., Уланова К.А. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора // *ПМЖ.* 2007. Т. 15. № 28. С. 2160–2166.
4. Nabipour I., Vahdat K., Jafari S.M., Pazoki R. et al. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study // *Cardiovasc Diabetol.* 2006. Vol. 5. P. 25.
5. Ching-Yih L., Shih-Bin S., Chih-Ching C., Tsung-Ming L., Jiunn-Min S., How-Ran G. The Association Between Chlamydia pneumoniae and Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults // *Southern Medical Journal.* 2009. Vol. 102. № 12. P. 1203–1208.
6. Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103. № 12. P. 3005–3010.
7. Ciortescu I., Sfarti C., Stan M., Graur M., Stanciu C. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2009. Vol. 113. № 4. P. 1048–1055.
8. Bonfanti P., De Socio G.L.V., Marconi P., Franzetti M. et al. Is metabolic syndrome associated to HIV infection per se? Results from the HERMES Study // *Current HIV Research.* 2010. Vol. 8. № 2. P. 165–171.
9. Sobieszczuk M.E., Hoover D.R., Anastos K., Mulligan K., Tan T., Qiuhu S., Wei G., Hyman C., Cohen C., Cole S., Plankey M.W., Levine A.M., Justman J. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the women's interagency HIV Study // *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2008. Vol. 48. № 3. P. 272–280.
10. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., Csako G. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. P. 140–146.
11. Lin Y.L., Chiang J.K., Lin S.M., Tseng C.E. Helicobacter pylori infection concomitant with metabolic syndrome further increase risk of colorectal adenomas // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 30. P. 3841–3846.
12. Liang T.J., Rehmann B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1091–1098.
13. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? // *Gut.* 2006. Vol. 55. P. 123–130.
15. Blonsky J.J., Harrison S.A. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008. Vol. 27. № 10. P. 855–865.
16. Leandro G., Mangia A., Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 1636–1642.
17. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 3036–3043.
18. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 75–85.
19. Abdel-Aziz M., Abdel-Aziz A., El-Arman M.M. Non alcoholic fatty liver diseases in chronic hepatitis C: impact on end treatment virologic response // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* Vol. 1. № 9. P. 215–231.
20. Romero-Gomez M., Castellano-Megias V.M., Grande L., Irls J.A., Cruz M., Nogales M.C. et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 1135–1114.
21. Manolakopoulos S., Bethanis S., Liapi C., Stripeli F. et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study // *BMC Gastroenterology.* 2007. Vol. 7. P. 17.
22. Serfaty L., Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data *Liver International. Special Issue: Metabolic Abnormalities in Chronic Hepatitis C.* 2009. Vol. 29. Suppl s2. P. 13–25.
23. Diamond D.L., Syder A.J., Jacobs J.M., Sorensen C.M. et al. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6. № 1. e000719.
24. Acalovschi M., Buzas C., Radu C., Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis // *Journal of Viral Hepatitis.* 2009. Vol. 16. № 12. P. 860–866.
25. Jiang S., Gavrikova T.A., Pereboev A., Messina J.L. Adenovirus infection results in alterations of insulin signaling and glucose homeostasis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* April 8, 2010.
26. Rasheed S., Yan J.S., Lau A., Chan A.S. HIV replication enhances production of free fatty acids, low density lipoproteins and many key proteins involved in lipid metabolism: a proteomics study // *PLoS One.* 2008. Vol. 3. P. 3003.
27. Gever J. Metabolic syndrome hikes mortality in hepatitis C // *MedPage Today.* April 24, 2009.
28. <http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=33017> 6 декабря 2010.
29. Nagajyothi F., Desruisseaux M.S., Weiss L.M. et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2009. Vol. 104. Suppl. I. P. 219–225.
30. Wohl D.A. Metabolic Complications at the XVI International AIDS Conference: Part 2 – Lipids. August 17, 2006.
31. Valenti W.M. The metabolic syndrome: News from the 4th International AIDS Society Conference // *AIDS Reader.* 2007. Vol. 17. P. 435–437.
32. Magkos F., Brennan A., Sweeney L., Kang E.S., Doweiko J., Karchmer A.W., Mantzoros C.S. Leptin replacement improves postprandial glycemia and insulin sensitivity in human immunodeficiency virus-infected lipotrophic men treated with pioglitazone: a pilot study // *Metabolism.* Nov 15, 2010.



33. Jover-Sáenz A., Cerezo-Esforzado E., Barcenilla-Gaite F., Garrido-Calvo S., Porcel-Pérez J.M. Leclercia Adecarboxylata Cholecystitis in a Patient with Metabolic Syndrome. *Surgical Infections*. 2008. Vol. 9. № 3. P. 411–412.
34. Miller V., Rodgers G., Charlesworth J., Kirkland B., Severson S., Rasmussen T., Yagubyan M., Rodgers J., Cockerill F., Folk R., Rzewuska-Lech E., Kumar V., Farrell-Baril G., Lieske J. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. № 3. P. H1115–1124.
35. Kumar V., Farrell G., Yu S. et al. Cell biology of pathologic renal calcification: contribution of crystal transcytosis, cell-mediated calcification, and nanoparticles // *J. Investig. Med.* 2006. Vol. 54. № 7. P. 412–424.
36. Kajander E., Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. № 14. P. 8274–8279.
37. Raoult D., Drancourt M., Azza S. et al. Nanobacteria are mineralo fetuin complexes. *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4. № 2. e41.
38. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D., Krajmalnik-Brown R. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83. № 4. P. 460–469.
39. Sommer P., Sweeney G. Functional and mechanistic integration of infection and the metabolic syndrome // *Korean Diabetes J.* 2010. Vol. 34. P. 71–76.
40. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9356. P. 512–519.
41. Beaugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 337–352.
42. Vedantam G., Hecht D.W. Antibiotics and anaerobes of gut origin // *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. Vol. 6. № 5. P. 457–461.
43. Salyers A.A. Bacteroides of the human lower intestinal tract // *Annu. Rev. Microbiol.* 1984. Vol. 38. P. 293–313.
44. Hayashi H., Takahashi R., Nishi T., Sakamoto M., Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism // *J. Med. Microbiol.* 2005. Vol. 54. № 11. P. 1093–1101.
45. Gérard P., Lepercq P., Leclerc M., Gavini F., Raibaud P., Juste C. Bacteroides sp. Strain D8, the First Cholesterol-Reducing Bacterium Isolated from Human Feces // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. Vol. 73. № 18. P. 5742–5749.
46. Lee do K., Jang S., Baek E.H. et al. Lactic acid bacteria affect serum cholesterol levels, harmful fecal enzyme activity, and fecal water content // *BMC Lipids Health Dis.* 2009. Vol. 8. P. 21.
47. Bibiloni R., Schiffrin E.J. Intestinal Host-Microbe Interactions under Physiological and Pathological Conditions // *Int. J. Inflam.* 2010. 386956.
48. Van Neerven J. Probiotics and the immune system: an industrial perspective // International conference on the health impact and future potential of beneficial microbes. 2nd TNO Beneficial Microbes Conference. 15–17 March 2010. Noordwijkerhout, the Netherlands.
49. Chou C.-J. Does the gut microbiota contribute to the development of insulin resistance? // International conference on the health impact and future potential of beneficial microbes. 2nd TNO Beneficial Microbes Conference. 15–17 March 2010. Noordwijkerhout, the Netherlands.
50. Kellermayer R., Dowd S.E., Harris R.A., Balasa A., Schaible T.D., Wolcott R.D., Tatevian N., Szigeti R., Li Z., Versalovic J., Smith C.W. Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice // *FASEB Journal*. January 12, 2011. doi: 10.1096/fj.10-172205.fj.10-172205.
51. Rosberg-Cody E., Stanton C., O'Mahony L., Wall R. et al. Recombinant lactobacilli expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice // *Microbiology*. 2011. Vol. 157. P. 609–615.
52. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* 1995. Vol. 125. № 6. P. 1401–1412.
53. Roberfroid M. Prebiotics: The Concept Revisited // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. № 3. P. 830S–837S.
54. Simmering R., Blaut M. Pro- and prebiotics – the tasty guardian angels? // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001. Vol. 55. P. 19–28.
55. Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J.A.E., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics // *Nutr. Res. Rev.* 2004. Vol. 17. P. 257–259.
56. Cherbut C. Inulin and oligofructose in the dietary fibre concept // *Br. J. Nutr.* 2002. Vol. 87. Suppl 2. P. s159–s162.
57. Roberfroid M.B., Van Loo J.A.E., Gibson G.R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products // *J. Nutr.* 1998. Vol. 128. P. 11–19.
58. Mitsuoka T., Hidaka H., Eida T. Effect of fructo-oligosaccharides on intestinal microflora // *Nahrung*. 1987. Vol. 31. P. 427–436.
59. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health // *Bifidobacteria Microflora*. 1991. Vol. 10. P. 65–79.
60. Tanaka R., Takayama H., Morotomi M., Kuroshima T., Ueyama S., Matsumoto K., Kuroda A., Mutai M. Effects of administration of TOS and Bifidobacterium breve 4006 on the human fecal flora // *Bifidobacteria Microflora*. 1983. Vol. 2. P. 17–24.
61. Rowland I.R., Tanaka R. The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolism in rats associated with a human faecal microflora // *J. Appl. Bacteriol.* 1993. Vol. 74. P. 667–674.
62. Ito M., Deguchi Y., Miyamori A., Kikuchi H., Matsumoto K., Koyabashi Y., Yajima T., Kan T. Effect of administration of galacto-oligosaccharides on the human faecal flora, stool weight and abdominal sensation // *Microb. Ecol. Health Dis.* 1990. Vol. 3. P. 285–292.
63. Bouhnik Y., Flourié B., D'Agay-Abensour L., Pochart P., Gramet G., Durand M., Rambaud J.C. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127. P. 444–448.
64. Boehm G., Lidestri M., Casetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed. 2002. Vol. 86. P. F178–F181.
65. Moro G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34. P. 291–295.
66. Ito M., Kimura M., Deguchi Y., Miyamori-Watabe A., Yajima T., Kan T. Effects of transgalactosylated disaccharides on the human intestinal microflora and their metabolism // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 1993. Vol. 39. P. 279–288.
67. Tungland B.C. Inulin: A Comprehensive Scientific Review. 2000.
68. Barnett J.A., Payne R.W., Yarrow D. Summary of specific characterization // *Yeasts: characteristics and identification*. Chapter 6. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1990. P. 49–77.

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, О.Ю. ТЕПЛУХИНА
Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2003. № 6. С. 18–26.
2. Масловский Л.В. Эпидемиологические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинина Ю.Н. и др. Оценка эффективности Маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008. № 4. С. 18–27.
4. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафонов А.М., Шулепова А.Г. Оценка влияния продолжительности курсовой терапии омега-празолом на эффективность поддерживающего лечения больных ГЭРБ 0–1-й степени // *Эффективная фармакотерапия*. 2010. № 1. С. 24–28.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лощинина Ю.Н., Аникина Н.Ю. Омепразол в лечении больных гастроэзофагеальной



Литература

- рефлюксной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2009. № 1. С. 20–28.
- Пасечников В.Д., Гозуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. № 5. С. 10–16.
 - Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: Гэотар-Медицина, 2009. 413 с.
 - Bajbouj M., Reichenberger J., Neu B. et al. A prospective multicenter clinical and endoscopic follow-up study of patients with gastroesophageal reflux disease // Z. Gastroenterol. 2005. Vol. 43. № 12. P. 1303–1307.
 - Calabrese C., Bortolotti M., Fabbri A., Areni A., Cenacchi G., Scialpi C., Miglioli M., Di Febo G. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 3. P. 537–542.
 - Calabrese C., Fabbri A., Bortolotti M. et al. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructural esophageal damage in acid bile reflux // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. № 12. P. 1876–1880.
 - Dent J., Brun J., Fendric A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. 1999. Vol. 44. Suppl. 2. P. S1–S16.
 - Hansen J., Wildner-Christensen M., De Muckadell O. Long-term course of gastro-esophageal reflux symptoms (GERS) in the community: a prospective follow-up analysis of symptoms, quality of life and health care use // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 296. A-54.
 - Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. P. 1383–1391.
 - Fock K.M., Talley N.J., Ronnie Fass R. et al. Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Update J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 1. P. 8–22.
 - Manabe N., Yoshihara M., Sasaki A. et al. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 17. № 9. P. 949–954.
 - McDougall N.I., Johnston B.T., Collins J.S. et al. Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33. № 10. P. 1016–1022.
 - Pace F., Santalucia F., Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis // Gut. 1991. Vol. 32. № 8. P. 845–848.
 - Peterson W.L., Berardi R.R., El-Serag H. et al. Improving the Management of GERD: Evidence-Based Therapeutic Strategies: Continuing Medical Education, Consensus Opinion in Gastroenterology. Bethesda, Maryland: AGA Press, 2002. 25 p.
 - Sontag S.J., Sonnenberg A., Schnell T.G., Leya J., Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease // J. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 40. № 5. P. 398–404.
 - Trimble K.C., Douglas S., Pryde A., Heading R.C. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40. № 5. P. 1098–1104.
 - Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // Aliment Pharmacol Ther. 2008. Vol. 27. № 3. P. 249–256.
 - Tytgat G.N., Heading R.C., Muller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Vol. 18. P. 291–301.
 - Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J., Holtmann G., Hunt R.H., Malfertheiner P., Hungin A.P.S., Batchelor H.K. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. № 3. P. 249–256.
 - Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 1900–1920.

О.Н. МИНУШКИН, М.Д. АРДАТСКАЯ, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, В.В. БАЛЫКИНА, Л.В. БАРКАЛОВА,
И.В. ВОСКОБОЙНИКОВА, Т.С. ШИНДИНА
Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы

- Колхир В.К. Экспортал – инновационный слабительный препарат // РМЖ. 2009. Т. 11. № 2.
- Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Форлак в лечении хронических запоров, особенности терапии пожилых больных // РМЖ. 2006. Т. 8. № 1.
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Запоры и некоторые принципы их лечения (лекция) // Клиническая фармакология и терапия. 1997. № 6. С. 51–53.
- Воскобойникова И.В., Колхир В.К., Минушкин О.Н. Лактитол (Экспортал) – эффективное и безопасное слабительное // Эффективная фармакотерапия. 2009. № 2. С. 14–16.

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ
Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения

- Ахматов М. Вода, которую мы пьем. М., 2006.
- Бартош Л.Ф., Топчий Н.В., Аленов А.В. Постхолецистэктомический синдром: Учебное пособие. Пенза, 1999. 21 с.
- Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании. Пер. с англ. / Под ред. С.И. Пиманова. М.: Мед. литература, 2001. 272 с.
- Губергриц Н.Б., Бен Хмида Макрем Бен Мекк. Билиарный сладж: констатировать или лечить? // Сучасна гастроэнтерология. 2005. Т. 4. № 24. С. 9–19.
- Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum. 2005. № 7. С. 134–137.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь // Лечащий врач. 2004. № 4. С. 27–32.
- Ильченко А.А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни // Consilium medicum. 2009. № 6. Т. 6. С. 412–414.
- Махов В.М., Ганеева М.Б. Терапевтические аспекты желчнокаменной болезни // РМЖ. 2010. № 13. Т. 18. С. 806–809.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 24–28.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захаренко С.М. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы: Учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. С. 37–39.
- Максимов В.А., Бунтин С.Е. О влиянии фитокомплекса Холит на моторную и внешнесекреторную функцию печени у больных с постхолецистэктомическим синдромом. Отчет клинического исследования. 2010.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта // РМЖ. 2010. Т. 18. № 4. С. 1–7.
- Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): Учебно-методическое пособие / Под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. М., 2010. 37 с.
- Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. Витебск, 2006. 160 с.



16. *Топчий Н.В., Крюкова А.А.* Инновации в лечении наиболее распространенных заболеваний. М.: Гринвуд, 2010. 96 с.
17. *Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х.* О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. 2006. № 1–2. С. 40–47.
18. *Хавкин А.И., Вольнец Г.В.* Дисфункции. Билиарный сладж у детей и их коррекция препаратом Хофитол // Российский вестник перинатальной педиатрии. 2006. Т. 51. № 3. С. 29–33.
19. *Чубенко С.С.* Микрохолелитиаз // Doctor. 2004. № 3. С. 23–24.
20. *Baudet S., Medina C., Vilaseca J. et al.* Effect of short-term octreotide therapy and total parenteral nutrition on the development of biliary sludge and lithiasis // Hepatogastroenterology. 2002. Vol. 49. № 45. P. 609–612.
21. *Caruso M.G., Giangrande M., Clemente C. et al.* Serum lipids and biliary sludge during pregnancy // Minerva Gastroenterol. Dietol. 1993. Vol. 39. № 2. P. 67–70.
22. *Ikegami T., Matsuzaki Y.* Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications // Hepatol. Res. 2008. Vol. 38. № 2. P. 123–131.
23. *Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T. et al.* Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. 1994. Vol. 20. № 2. P. 291–294.
24. *Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D.* Gallstone disease: microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.
25. *Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J.* Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy // Hepatology. 2005. Vol. 41. № 2. P. 359–365.
26. *Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P. et al.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 119. № 2. P. 116–120.
27. *Michielsen P.P., Fierens H., van Maercke Y.M.* Drug-induced gallbladder disease. Incidence, aetiology and management // Drug Saf. 1992. Vol. 7. № 1. P. 32–45.
28. *Murray F.E., Stinchcombe S.J., Hawkey C.J.* Development of biliary sludge in patients on intensive care unit: results of a prospective ultrasonographic study // Gut. 1992. Vol. 33. № 8. P. 1123–1125.
29. *Nzeh D.A., Adedoyin M.A.* Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia // Pediatr. Radiol. 1989. Vol. 19. № 5. P. 290–292.

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА, Н.Г. САМСОНОВА, Т.В. НИЛОВА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА
Целесообразность применения пробиотиков в лечении атерогенной дислипидемии

1. *Артюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др.* Биocenоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224–229.
2. *Карнаушкина М.А.* Бронхиальная проходимость у больных крапивницей и токсидермией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с.
3. *Клеменов А.В., Мартынов В.Л.* Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана // Аллергология. 2003. № 1. С. 23–26.
4. *Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. и др.* Атеросклероз и эндотоксин // Клиническая геронтология. 2004. № 7. С. 36–42.
5. *Коннов П.Е.* Состояние органов пищеварения и гуморальных факторов иммунитета при экзематозном процессе с сенсибилизацией к пылевцым аллергенам. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003. 17 с.
6. *Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. et al.* Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // Europ. J. Heart. Fail. 2004. Vol. 6. P. 483–491.
7. *Kruger S., Kunz D., Graf J. et al.* Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 343 (1–2). P. 135–139.
8. *Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S. et al.* Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy // Gastroenterology. 1990. Vol. 99 (3). P. 613–620.
9. *Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H. et al.* Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass // Artif. Organs. 2003. Vol. 6 (2). P. 149–151.
10. *Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B.* The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 206–211.
11. *Rolfe R.D.* Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // Rev. Infect. Dis. 1984. Vol. 6. Suppl. 1. P. S73–S79.
12. *Карнейро де Мур М.* Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 2. С. 12–15.
13. *Ренин В.С., Сухих Г.Т.* Медицинская клеточная биология. М., 1998.
14. *Heaton K.W.* The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation // Bile acids in hepatobiliary diseases / Ed. by T.C. Northfield, H.A. Ahmed, R.P. Jazrawl, P.L. Zeutler-Munro. Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000. P. 192–199.
15. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П.* Питание, микробиоценоз и интеллект человека // СПб.: СпецЛит, 2006. 590 с.
16. *Ткаченко Е.И., Суворова А.Н.* Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2007. 238 с.

И.Г. БАКУЛИН, Ю.Г. САНДЛЕР

Противовирусная терапия хронического гепатита С: современный взгляд на проблему

1. *Perz J., Armstrong G., Farrington L. et al.* The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J. Hepatol. 2006. Vol. 45. P. 529–538.
2. *Manns M. et al.* Poster presented at: 43rd Annual EASL. Milan, April 23–27, 2008.
3. *Singal A.G., Volk M.L., Jensen D. et al.* Достижение устойчивого вирусологического ответа приводит к снижению заболеваемости и смертности от безлейной печени у больных гепатитом С // Клинич. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд-е. 2010. Т. 3. № 5. С. 283–292.
4. *Thompson A.J. et al.* // Gastroenterology. 2010. Vol. 139 (1). P. 120–129.
5. *Manns M.P. et al.* // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 958–965.
6. *Zeuzem S. et al.* // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 993–999.
7. *Mangia A. et al.* // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 2609–2617.
8. *Jacobson I.M. et al.* // Hepatol. 2007. Vol. 46. P. 971–981.
9. *Witthoef T. et al.* // J. Viral Hepatol. 2010. Vol. 17. P. 459–468.
10. *McHutchison J.G. et al.* // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 580–593.
11. *Cooper C. et al.* // AASLD. 2009. Poster 820.
12. *Sulkowski M. et al.* // EASL. 2008. Poster LB43.
13. *Бакулин И.Г.* Противовирусная терапия хронического гепатита С: индивидуальный подход через призму вирусологического ответа // Best clinical practice. Рус. изд. Сент.-окт. 2010. С. 6–12.
14. *McHutchison J.G. et al.* // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 580–593.
15. *Di Bisceglie et al.* // AASLD. 2007. Poster LB1.
16. *Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al.* Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // Hepatol., 2002; 36: 1273–1279.
17. *Juarres-Navarro A., Vera-de-Leon L., Navarro J. et al.* Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon alfa-2a ribavirin in chronic hepatitis C infection // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2005. Vol. 27. P. 317–322.
18. *Fried M.V.* Side effects of therapy of hepatitis C and their management // Hepatol., 2002. Vol. 36 (1). P. S237–244.
19. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2009 году».
20. Milliman, Inc. Consequences of HCV: costs of a baby boomer epidemic, 2009. Graphic reproduced with permission. P. 12.



Е.В. ГОЛОВАНОВА

Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени

1. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени: Учеб. пособие для слушателей. СПб.: ВМедА, 2002.
2. Буеверов А.О. // Рус. мед. журнал. 2001. № 9. С. 13–14.
3. Гастроэнтерология. Гепатология (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону») / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. Пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 154–155.
4. Герок В., Блом Х.Е. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с нем. М.: МЕДпрессинформ, 2009. С. 94–98.
5. Голобородько Н.В., Ключарева А.А., Петрович И.В. и др. Поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов: Пособие для практ. врачей. Минск, 2004.
6. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М., 2003. 22 с.
7. Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, Н.В. Мельникова, Е.А. Черкашова. Гиполипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Справочник поликлинического врача. 2010. № 3.
8. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Азеева Т.А. и др. Препарат Урсосан в лечении синдрома холестаза у больных гемобластомами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000. № 1. С. 85–95.
9. Страчунский А.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. // Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М., 1999. С. 386–423.
11. Шульпекова Ю.О. // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 7.
12. Castell J.V., Castell M. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 6 (4). P. 258–265.
13. De Leve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. 1995. Vol. 24. P. 787–810.
14. Erlinger S. Drug-induced cholestasis // J. Hepatol. 1997. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 1–4.
15. Flrkemeier V. Action of ursodeoxycholic acid // Cholestatic Liver Disease. 2004. 111 p.
16. Glasgow J.F. // Drug Saf. 2006. Vol. 29 (12). P. 1111–1121.
17. Grieco A., Forgione A., Miele L. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2005. Vol. 9 (5). P. 261–263.
18. Heurgué A., Bernard-Chabert B., Diebold M., Vitry F., Louvet H., Geoffroy P., Cadiot G., Thiéfn G. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder // Gut. 2007. Vol. 56 (Suppl. III). A271.
19. Larazidis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» // J. Hepatology. 2001. Vol. 35. P. 134–136.
20. Lee W.M., Senior J.R. // Toxicol. Pathol. 2005. Vol. 33 (1). P. 155–164.
21. Lindor K.D. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 1515–1518.
22. Mart A.L., Del Olmo J.A., Tosca J. et al. // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2005. Vol. 97 (4). P. 258–265.
23. Navarro V.J., Senior J.R. // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 731–739.
24. Paumgarther G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
25. Paumgartner G. Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases // Cholestatic Liver Disease. 2004. 111 p.
26. Watanabe N., Takashimizu S., Kojima S., Kagawa T., Nishizaki Y., Mine T., Matsuzaki S. Clinical and pathological features of a prolonged type of acute intrahepatic cholestasis // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37 (8). P. 598–607.
27. William M.L. // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349 (5). P. 474–485.

А.Н. КАЗЮЛИН, Л.З. ВЕЛЬШЕР, И.А. КОРОЛЕВА

Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы

1. Parkin D.M. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.
2. Stewart B., Klirhus P., World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. IARC Press, Lion. 2003. P. 188–190.
3. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer-present status and open issues // Brest Cancer. 2007. Vol. 14. № 1. P. 81–87.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. рос. онкол. научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 2 (прил. 1). С. 3–154.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. С. 184.
6. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. 2006. Vol. 33. № 1. P. 50–67.
7. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin. Liver Dis. 2007. Vol. 11. № 3. P. 641–662.
8. Petit E., Langouet S., Akhdar H. et al. Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes // Toxicol. in Vitro. 2008. Vol. 22. № 3. P. 632–642.
9. Tannapfel A., Reinacher-Schick A. Chemotherapy Associated Hepatotoxicity in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer // Z. Gastroenterol. 2008. Vol. 46. № 5. P. 435–440.
10. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // Br. J. Surg. 2007. Vol. 94. № 3. P. 274–286.
11. Вельшер Л.З., Маев И.В., Казюлин А.Н. и др. Гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы (обзор литературы) // Паллиативная медицина и реабилитация. 2008. № 3. С. 46–51.
12. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы и методы ее коррекции // Фарматека. 2010. № 17 (211). С. 82–90.
13. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. Частота гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии по поводу рака молочной железы // Материалы Одиннадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 1 (Приложение № 29). С. 64.
14. Королева И.А., Казюлин А.Н., Козлов С.В., Кучерявый Ю.А. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии по поводу рака молочной железы // Там же. С. 66.
15. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А. Частота гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы // Материалы Тринадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 1 (Приложение № 31). С. 73.
16. Koroleva I., Kasulin A., Kucheryavyy J., Byahov M. Hepatotoxicity in patients with breast cancer during and after taxan-antracyclin-based neoadjuvant chemotherapy // 21-st International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2010. P. 198–199.
17. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria, Version 2.0. April 30, 1999. <http://ctep.info.nih.gov>.
18. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 1–4.
19. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 95–101.
20. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // Лечащий врач. 2005. № 3. С. 8–13.
21. Ларионова В., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008. № 5. С. 1–7.



Обновление – ЭТО ЖИЗНЬ

Регенерирующее и детоксикационное средство



Реклама

PR-PIU-ABV-HEP-34(03/11)



Гептрал® предотвращает лекарственную гепатотоксичность и быстро восстанавливает функции печени у пациентов при полихимиотерапии^{1,2}

ГЕПТРАЛ (адеметионин).

Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина.

Фармакологические свойства. Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желателно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. **Особые указания:** Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°C, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников.

1. В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская «Возможности Гептрала® в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных», Методические рекомендации для врачей, 2010

2. Действующая инструкция по препарату

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО "Эбботт Лэбораториз": 115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 а. Тел.: (495) 258 4270, www.abbott.com



ВОССТАНОВЛЕНИЕ



РАДОСТЬ



БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

спасительное обновление ресурсов организма

Abbott
A Promise for Life

ПАНУМ®

(ПАНТОПРАЗОЛ)



Реклама

ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ КИСЛОТНОСТЬЮ

- Длительный и надежный кислотоснижающий эффект
- Лучшая переносимость среди ИПП
- Отсутствие клинически значимого межлекарственного взаимодействия
- Высокая активность в отношении к *H.pylori*



ЮНИК ФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛАБОРАТОРИЗ
(Отделение "Дж.Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс ЛТД.")
121059, Россия, Москва, ул. Брянская, 5
тел.: (495) 662 1811, факс: (495) 662 1812
unique@jbcpl.ru, <http://www.jbcpl.ru>



Рег. номер: ЛСР – 001362/08 от 29.02.2008