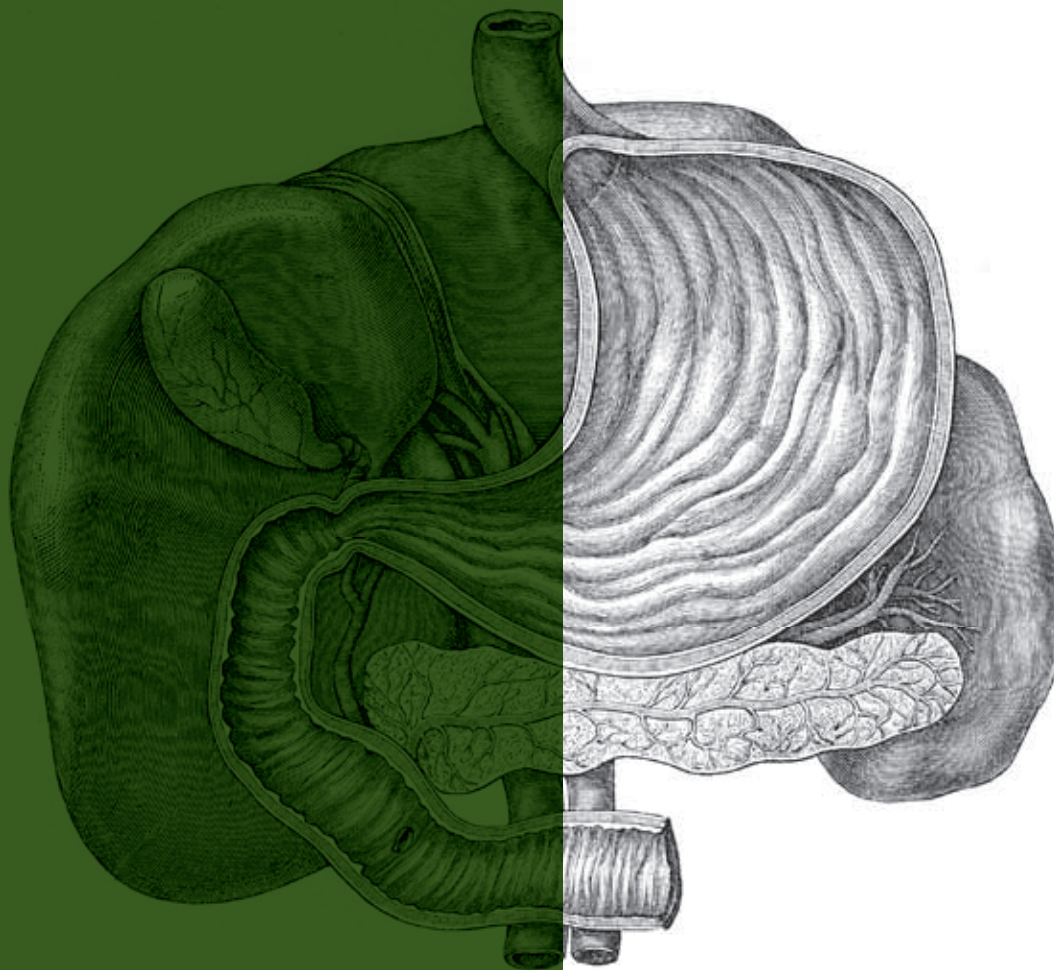


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

гастроэнтерология №3, 2018



№

32

Профессор Д.С. БОРДИН
и профессор М. ЛЕЯ
о том, как уменьшить
заболеваемость раком
желудка

4

Возможности
эрадикационной
терапии
хеликобактерной
инфекции

8

Новые взгляды
на механизм
развития синдрома
раздраженного
кишечника

26



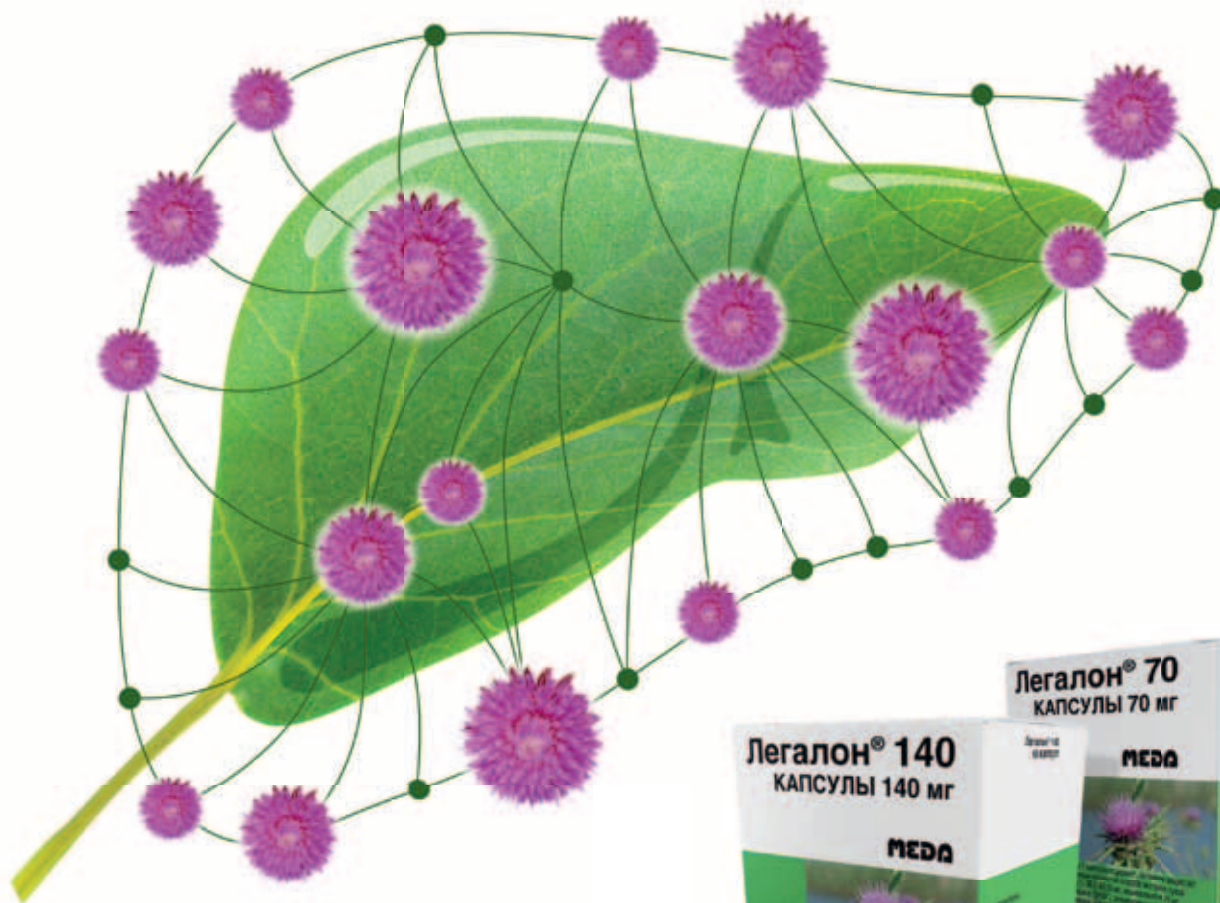
umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Легалон®

НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА РАСТОРОПШИ

Восстановление и защита печени



Сделано в Германии

- Натуральный препарат немецкого качества
- Выводит токсины и защищает клетки печени от повреждения
- Ускоряет восстановление клеток печени

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама RU.LEG.17.09.06

Легалон 70 мг П № 011359/02 от 24.06.2009 (внесены изменения 29.11.16). Легалон 140 мг П № 011358/01 от 26.06.2009 (изменения 29.11.16)

MEDA

ООО «МЕДА ФАРМА», 109028, Г. МОСКВА, СЕРЕБРЯНИЧЕСКАЯ НАБ., 29,
БЦ СЕРЕБРЯНЫЙ ГОРОД, 9 ЭТАЖ. ТЕЛ. (495) 660-53-03.
ФС-99-02-003291 ОТ 05.09.13. WWW.MEDAPHARMA.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

реклама

Содержание

Люди. События. Даты

Как предотвратить рак желудка 4

Клиническая эффективность

Д.С. БОРДИН, Д.В. МАРЕЕВА, Р.А. ТОКМУЛИНА,
И.Н. ВОЙНОВАН, Ю.В. ЭМБУТНИЕК
Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России 8

Клинические исследования

Л.А. КОВАЛЕНКО, М.Г. ИПАТОВА, Д.М. ДОЛГИНОВ, И.И. АФУКОВ
Острое отравление парацетамолом (Ацетаминофеном) у детей 14

А.В. ПОЛУХИНА, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Д.С. БОРДИН, Ю.Г. САНДЛЕР
Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов:
опыт терапии с использованием Тиотриазолина 20

Обзор

Н.А. АГАФОНОВА, Э.П. ЯКОВЕНКО, А.Н. ИВАНОВ, А.В. ЯКОВЕНКО
Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность –
две грани одной реальности для пациентов с СРК 26

Е.И. ВОВК, Ч.С. ПАВЛОВ
Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетики ЖКТ:
научное досье и клинические исследования 34

Е.В. ВИННИЦКАЯ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Ю.Г. САНДЛЕР, Д.С. БОРДИН
Силимарин и печень: в фокусе неалкогольная жировая болезнь печени 44

Лекции для врачей

В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Аутоиммунный гепатит: диагностика и лечение 52

Г.С. ДЖУЛАЙ, И.А. ЗЯБРЕВА, Т.Е. ДЖУЛАЙ
Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы:
проблема выбора эффективной тактики ведения пациентов 58

Точка зрения

А.А. СТРЕМОУХОВ, Н.В. ТОПЧИЙ
С чего начинается гастроэнтерология 62

Медицинский форум

Новые возможности в лечении заболеваний печени и билиарной системы
Материал подготовил О.Н. МИНУШКИН 66

Современные тренды развития гастроэнтерологии 74

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
O.M. SABELNIKOVA, MD, DMSci
O.M. SMIRNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editor-in-Chief for Gastroenterology

D.S. BORDIN

Scientific Editor for Gastroenterology

O.N. MINUSHKIN

Editorial Council

M.D. ARDATSKAYA
I.G. BAKULIN
S.V. BELMER
I.A. BORISOV
Ye.I. BREKHOV
A.V. KALININ
Ye.A. KORNIYENKO
L.N. KOSTYUCHENKO
M.A. LIVZAN
I.D. LORANSKAYA
V.A. MAKSIMOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

I. FUZEINIKOVA
i.fuzeinikova@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

How to Prevent Stomach Cancer 4

Clinical Efficacy

D.S. BORDIN, D.V. MAREYEVA, R.A. TOKMULINA,
I.N. VOYNOVAN, Yu.V. EMBUTNIEKS
How to Increase the Eradication Therapy Effectiveness in Russia 8

Clinical Studies

L.A. KOVALENKO, M.G. IPATOVA, D.M. DOLGINOV, I.I. AFUKOV
Acute Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning in Children 14

A.V. POLUKHINA, E.V. VINNITSKAYA, D.S. BORDIN, Yu.G. SANDLER
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Have Patients with Comorbidities:
the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin 20

Rewiev

N.A. AGAFONOVA, E.P. YAKOVENKO, A.N. IVANOV, A.V. YAKOVENKO
Abdominal Pain and Visceral Hypersensitivity are Two Facets
of the Same Reality for IBS Patients 26

E.I. VOVK, Ch.S. PAVLOV
Trimebutin – a Unique Spasmolytic and Prokinetic of Gastrointestinal Tract:
Scientific Dossier and Clinical Studies 34

E.V. VINNITSKAYA, T.YU. KHAYMENOVA, Yu.G. SANDLER, D.S. BORDIN
Silymarin and Liver: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Focus 44

Clinical Lectures

V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Autoimmune Hepatitis: Diagnosis and Treatment 52

G.S. DZHULAY, I.A. ZYABREVA, T.Ye. DZHULAY
Hiatal Hernia: the Problem of Choosing of Effective Patients' Management Tactics 58

Point of View

A.A. STREMOUKHOV, N.B. TOPCHY
Where is the Starting Point of a Gastroenterology 62

Medical Forum

New Opportunities in the Treatment of the Liver and Biliary System Diseases
The Material Was Prepared by O.N. MINUSHKIN 66

Modern Trends in Gastroenterology Development 74



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва

📍 **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро «Мякинино», 65-й км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет

117420, Москва, а/я 1
Тел. +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел. +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Как предотвратить рак желудка



Подходы к скринингу и ранней диагностике рака желудка, а также пути снижения уровня заболеваемости и смертности от данной патологии обсудили главный редактор журнала «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология», главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН (на фото слева) и профессор медицины, действительный член Латвийской академии наук, директор Института клинической и профилактической медицины Латвийского университета, гастроэнтеролог Центра заболеваний органов пищеварения GASTRO (Рига, Латвия) Марцис ЛЕЯ.



Актуальное интервью

Д.С. Бордин: Рак желудка занимает пятое место в структуре онкологических заболеваний. Почти 1 млн новых случаев в мире в год; пятилетняя выживаемость не превышает 20% из-за поздней диагностики. Очевидно, что требуется формирование системы скрининга пренеопластических изменений и улучшение ранней диагностики рака желудка. Как вы думаете, ранняя диагностика и скрининг – отдельные направления или части целостного подхода?

М. Лея: На мой взгляд, это два разных направления и учитывать их следует отдельно. Пациенты с повышенным риском развития рака желудка, имеющие наследственную предрасположенность, и/или с выявленной атрофией или метаплазией слизистой оболочки желудка должны быть пролечены от *Helicobacter pylori* и регулярно наблюдаться специалистами, проходить диспансеризацию. Отмечу, что это не всегда происходит в реальной практике. Если говорить о скрининге, то подразумевается организованный скрининг. Что это такое? Это мероприятия по выявлению лиц, которые входят в группы риска развития рака желудка среди населения, когда людей приглашают, обследуют и потом наблюдают с использованием единой базы данных на определенной территории. К сожалению, при ранней диагностике рака желудка, в частности в скрининговых программах, недостаточно используются современные диагностические возможности. Так, среди основных методов диагностики заболевания особую роль играет детальная эндоскопическая оценка состояния слизистой оболочки желудка. Тщательное эндоскопическое исследование с подробным осмотром слизистой оболочки позволяет своевременно обнаружить ее предраковые изменения (атрофию и метаплазию) или рак на ранней стадии. При выполнении каждой эндоскопии рекомендуется проведение четырех-пяти биопсий, чтобы оценить слизистую оболочку в соответствии с Сидней-

ской классификацией или по системе OLGA/OLGIM. Но реально это мало где проводится.

Между тем у врачей нередко возникает вопрос: надо ли брать биопсию у лиц молодого возраста? В таком случае можно спросить: а надо ли проводить эндоскопическое исследование? Действительно, при отсутствии «знаков тревоги» достаточно провести неинвазивный ¹³C-уреазный дыхательный тест на наличие *H. pylori* и при позитивном результате – эрадикационную терапию. Важно через 30 дней после ее завершения сделать контрольный тест для подтверждения успеха лечения.

Д.Б. Таким образом, для снижения уровня заболеваемости и смертности от рака желудка мы можем воздействовать на группу риска, которую должны сформировать с учетом определенных критериев, либо влиять на популяцию в целом. Что касается групп риска, есть несколько подходов. Пациентам с наследственным риском развития рака желудка (больные родственники первой линии) рекомендовано проведение диагностики хеликобактерной инфекции и в случае ее обнаружения – эрадикация до развития атрофии, лучше это делать в возрасте 20–30 лет. Есть ли какие-то другие способы формирования групп риска, например по результатам серологической биопсии?

М.Л. Несомненно, наиболее известным методом выявления атрофического гастрита является серологический тест – определение уровня пепсиногена 1 и 2 в крови. Правда, этот тест нельзя назвать идеальным, и только на нем базироваться не следует. Но, с другой стороны, у больных с функциональными нарушениями, симптомами диспепсии этот тест полезен и позволяет решить, нужно ли проведение эндоскопического исследования. Однако рекомендовать его в общей популяции преждевременно. В Евросоюзе серологическое тестирование не рекомендовано, кроме научных исследований. Даже нынешние рекомендации по скринингу

Тщательное эндоскопическое исследование с подробным осмотром слизистой оболочки позволяет своевременно обнаружить ее предраковые изменения (атрофию и метаплазию) или рак на ранней стадии. При выполнении эндоскопии рекомендуется проведение четырех-пяти биопсий, чтобы оценить слизистую оболочку

рака желудка в Японии не рекомендуют серологию для организованного скрининга. Я бы сказал, что мы точно нуждаемся в таких обследованиях: серологическое тестирование, последующая верификация состояния слизистой оболочки и наблюдение. Это идеальный подход. Такие исследования крайне интересны.

Д.Б. Видимо, главный вопрос в стоимости: если в стране эндоскопия существенно дороже теста на пепсиногены, целесообразно начинать с исследования уровня пепсиногенов. Если эндоскопия по каким-то причинам дешевле, подобное исследование становится лишним звеном.

М.Л. Стоимость тестов на определение уровня пепсиногена не может быть выше стоимости проведения эндоскопии. Это нелогично.

Д.Б. Как вы уже отмечали, при эндоскопическом исследовании желудка необходимо взять четыре-пять биоптатов слизистой оболочки желудка для морфологической оценки ее состояния. Является ли морфологическое исследование рутинным в Латвии и Евросоюзе?

М.Л. Это важный вопрос, поскольку в повседневной практике в большинстве неспециализированных медицинских учреждений



Актуальное интервью

Латвии и Евросоюза биопсии при каждом эндоскопическом исследовании не берутся. Однако в специализированных клиниках, таких как наша в Риге, биопсия из желудка в процессе эндоскопии является стандартным подходом, особенно у пациентов старше 50 лет.

Д.Б. Не утратит ли актуальности морфологическое исследование с развитием эндоскопической техники и внедрением эндоскопии высокого разрешения?

М.Л. Очень важный вопрос. В азиатских странах биопсии берутся не по стандартам Сиднейской классификации. Там другой подход к эндоскопии, предполагающий очень тщательный осмотр слизистой оболочки и документирование хода исследования с помощью определенного количества снимков, подготовку слизистой оболочки желудка к исследованию, что практически не делается у нас. Современные рекомендации констатируют, что только эндоскопического изображения, получаемого при современных методах, таких как NBI, пока недостаточно для диагностики, но они позволяют точно определить места, откуда необходимо брать биопсию. С другой стороны, реальная ситуация такова, что далеко не во всех учреждениях, оснащенных современным оборудованием, эндоскописты используют

его возможности в повседневной практике. Очевидно, что хорошие специалисты, располагающие современным оборудованием и имеющие возможность тщательно осматривать желудок, могут находить подозрительные участки слизистой оболочки и целенаправленно брать биопсии, выявляя, к примеру, *cancer in situ*. И так, биопсии следует брать в любом случае, либо по пяти стандартным точкам, либо прицельно, и такую возможность дают современные технологии, приходящие в повседневную практику.

Д.Б. Таким образом, развитие медицинских технологий ведет к тому, что можно будет более целенаправленно брать биопсии из подозрительных участков слизистой оболочки желудка и верифицировать проблемы на ранних стадиях. Этим путем идут Япония и Южная Корея, где выявление рака желудка на первой стадии достигает 80%.

М.Л. Совершенно верно. Это уже нашло отражение в европейских рекомендациях. Забор биоптата должен проводиться из стандартных точек, а также дополнительно при выявлении подозрительных или поврежденных участков слизистой оболочки желудка. Современные технологии позволяют визуализировать зоны риска с максимальной точностью.

Д.Б. Каков сегодня процент выявления рака желудка на первой стадии в Латвии?

М.Л. К сожалению, случаи выявления рака желудка на ранней стадии крайне редки. Важно отметить, что они главным образом обнаруживаются при целенаправленном наблюдении пациентов с дисплазией. Это самый реальный способ выявить злокачественное новообразование на ранней стадии. Если обобщить сказанное выше, то определение уровня пепсиногенов может позволить выявить пациента из группы риска. К сожалению, таким методом мы обнаружим не всех. Но если выявим, то последующий эндоскопический контроль

и динамическое наблюдение являются самым многообещающим методом для выявления рака на ранних стадиях.

Д.Б. Вы затронули важную проблему подготовки пациента к эндоскопическому исследованию и длительности диагностической процедуры. Понятно, что для тщательного осмотра требуется седация. Насколько часто она применяется в рутинной практике эндоскопии?

М.Л. Это во многом зависит от учреждения. В нашем центре седация пропофолом проводится практически во время каждой эндоскопии. Всегда ли нужно это делать, вопрос спорный. На мой взгляд, это важно для более детальной оценки слизистой оболочки, позволяет не ограничивать время исследования. Кроме того, исследование слизистой оболочки желудка в состоянии седации комфортно и является выбором самого пациента.

Д.Б. Покрывают ли страховые компании Латвии расходы на седацию?

М.Л. Да, в нашей стране большинство процедур оплачивается государством и частными страховыми компаниями.

Д.Б. Вы сказали, что правильная подготовка слизистой оболочки желудка – важный аспект проведения диагностических процедур с помощью эндоскопии. В чем она заключается?

М.Л. Качественная эндоскопия желудка возможна в отсутствие пены, скрывающей небольшие изменения слизистой оболочки. Японские специалисты рекомендуют принять раствор симетикона перед эндоскопией или проводят отмывание пены в ходе эндоскопии. Кстати, если в Европе такой подход почти не практикуется, то в ряде азиатских стран он считается стандартным.

Д.Б. Применяется ли седация в азиатских странах?

М.Л. Конечно, подходы к проведению эндоскопических исследова-

Эндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка, проведенное грамотным специалистом с использованием эндоскопии высокого разрешения в условиях седации, позволяет надежно выявлять предраковые изменения и ранний рак желудка



Актуальное интервью

дований в странах, в том числе азиатских, разные. Во многих специализированных медицинских центрах седация применяется как при гастроскопии, так и при колоноскопии. Однако в повседневной практике вряд ли седация широко используется. Очевидно, возможности разные.

Д.Б. Резюмируя сказанное, можно сделать вывод, что эндоскопия слизистой оболочки желудка, если процедура проводится грамотными специалистами с использованием современного оборудования, обеспечивающего высокое разрешение, при правильной подготовке и желателно в условиях седации, позволяет надежно выявлять предраковые изменения и ранний рак желудка. Однако соблюдение всех этих условий ограничено высокой стоимостью. В большинстве стран введение столь качественной эндоскопии потребует дополнительных затрат.

М.Л. Согласен. Если мы говорим о государственном уровне, приходится учитывать экономическую эффективность. Подсчитано, что эндоскопический скрининг у индивидов, у которых нет жалоб, экономически выгоден в азиатских странах, но пока нет данных об экономической эффективности в других странах. В Казахстане была предпринята попытка внедрить такой эндоскопический скрининг, но в этом году они отказались от этого. Результаты должны быть тщательно проанализированы. Данных нет, но мое личное мнение, что это не будет экономически выгодно. На мой взгляд, здоровым людям или лицам без специфических жалоб, у которых нет прямых показаний для проведения эндоскопии, целесообразно проводить двухэтапный скрининг, включающий специальные неинвазивные тесты, к примеру оценку уровня пепсиногенов, другие параметры либо их комбинации. В случае отклонений необходимо проводить эндоскопические исследования.

Д.Б. Таким образом, в двухэтапный скрининг входит серологическое определение уровня пепсиногенов для формирования группы риска рака желудка. Снижение уровня пепсиногена 1 или отношения «пепсиноген 1/пепсиноген 2» служит основанием для выполнения эндоскопии. Какие еще неинвазивные тесты могут использоваться?

М.Л. Сегодня определение уровня пепсиногенов в крови является наиболее эффективным методом для формирования групп риска рака желудка. Пока это единственный тест, имеющий достаточную доказательную базу. Однако следует учитывать относительную достоверность показателей и возможность выявления недостоверных результатов. Нами накоплен опыт, который свидетельствует о том, что, к сожалению, у 2/3 пациентов при раке желудка уровни пепсиногенов могут быть в норме. То есть в популяционном скрининге мы можем пропустить много лиц, которым нужна эндоскопия. В настоящее время проводится оценка новых тестов для серологической диагностики пренеопластических изменений и раннего рака желудка, молекулярных тестов. Тесты для скрининга рака желудка должны быть не только точными, но и приемлемыми по цене. Пока такого нет.

Д.Б. Давайте поговорим о первичной профилактике рака желудка. Как известно, в 90% случаев рак желудка обусловлен хеликобактерной инфекцией и является следствием длительного течения хеликобактерного гастрита. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется как стратегия профилактики рака желудка. Широко известен каскад Корреа: хронический гастрит – атрофический гастрит – метаплазия – дисплазия – аденокарцинома желудка. Но если гастрит возникает у всех инфицированных, то раком желудка заболевает 1–2%. Получается, чтобы предотвратить рак у 1–2% пациентов, необходимо

пролечить всю популяцию. Эффективен ли такой подход с экономической точки зрения?

М.Л. Проводимые исследования и данные статистики демонстрируют, что такой подход дает экономический эффект, причем очень хороший. Но многие аспекты этой проблемы еще не изучены. В частности, каковы риски, связанные с увеличением использования антибиотиков широкого спектра действия в популяции и ростом резистентности иной микрофлоры, мы не знаем. Да, такой подход должен быть экономически выгоден. На мой взгляд, при массовом подходе к эрадикации хеликобактерной инфекции должны использоваться антибиотики, отличные от тех, которые применяются у пациентов с уже имеющимися симптомами заболеваний, наличием атрофического процесса в слизистой оболочке желудка. Одним из логичных подходов может быть лечение инфекции *H. pylori* у бессимптомного пациента не сразу после ее выявления, а одновременно с антибактериальной терапией по поводу другого заболевания. На практике это реализовать трудно. Вряд ли такой подход будет отражен в рекомендациях.

Д.Б. Экономическая эффективность эрадикации *H. pylori* для профилактики рака желудка доказана в странах Юго-Восточной Азии. Какова ситуация в Европе?

М.Л. Опубликовано три метаанализа исследований, проведенных в разных странах, которые показали экономическую эффективность эрадикационной терапии в целях профилактики рака желудка у лиц, инфицированных *H. pylori*, не только в азиатских странах. Более того, в странах Азии до недавнего времени эрадикационная терапия даже не оплачивалась страховыми компаниями. Только с 2013 г. в Японии началась компенсация эрадикации при гастрите, но это означает, что всегда в Японии до того надо провести эндоскопическое исследование. ●

гастроэнтерология



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России

Д.С. Бордин^{1,2}, Д.В. Мареева¹, Р.А. Токмулина¹,
И.Н. Войнован¹, Ю.В. Эмбутниекс¹

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Основой лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, является устранение (эрадикация) этой инфекции. Эффективность назначаемых схем эрадикации должна достигать 90–95%, однако повсеместно наблюдается ее значительное снижение. Ведущей причиной этого является формирование резистентности *H. pylori* к антибиотикам, применяемым в схемах эрадикации, прежде всего к кларитромицину, метронидазолу, а также левофлоксацину. Предложено несколько путей повышения эффективности лечения. Одним из них является добавление к тройной терапии висмута трикалия дицитрата. Показано, что висмут способствует преодолению резистентности *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину, снижает частоту антибиотик-ассоциированной диареи.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину, тройная терапия с добавлением висмута трикалия дицитрата

Россия относится к странам с высокой распространенностью *Helicobacter pylori*. Недавно опубликованный метаанализ показал, что *H. pylori* встречается у 78,5% (67,1–89,9%) населения, а численность *H. pylori*-позитивной популяции оценена в 112 585 054 человека [1]. Однако последние исследования демонстрируют меньшие показатели. Так, при проведении ¹³C-уреазного дыхательного теста во всех федеральных округах России у ранее не леченных лиц (2926 человек, возраст 14–90 лет, 1169 мужчин, 1757 женщин) позитивный результат наблюдался в среднем в 42,5% случаев (35–48,4%)

[2]. Среди медицинского персонала *H. pylori*-позитивными в Москве были 49,8%, в Казани – 67,0% прошедших ¹³C-уреазный дыхательный тест [3]. Другое исследование выявило среднюю распространенность *H. pylori* у врачей 59% [4]. Принципы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, регулярно обновляются в отечественных и международных рекомендациях [5, 6]. Опубликованный в 2015 г. Киотский консенсус [7], а вслед за ним и консенсус «Маастрихт V» принципиально изменили подход к определению показаний для эрадикации *H. pylori*. Впервые было

постулировано, что *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка, или MALT-лимфоме. Эрадикация *H. pylori* излечивает гастрит и может предотвратить развитие долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. По этим причинам *H. pylori*-ассоциированный гастрит считается инфекционным заболеванием независимо от симптомов и стадии. Скрининг *H. pylori* целесообразно проводить в возрасте, когда еще не развиваются атрофия и кишечная метаплазия. Инфицированным должна быть предложена эрадикационная терапия, если для этого нет каких-либо противопоказаний.

Консенсус «Маастрихт V» рекомендует алгоритм выбора схемы эрадикации на основе данных о распространенности в данной популяции резистентных к макролидам штаммов *H. pylori*. Показано, что во всем мире происходит рост резистентности *H. pylori* к антибиотикам, что ведет к снижению эффективности лечения. Критические масштабы проблемы требуют надлежащих действий для преодоления резистентности к антибиотикам по каждому региону в отдельности. Опубликован метаанализ 178 исследований с участием 53 583 пациентов, в которых определяли частоту резистентности *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу, левофлоксацину,



амоксциллину и тетрациклину. Совокупные показатели первичной и вторичной резистентности сгруппированы по регионам, находящимся под наблюдением ВОЗ. По данным этого метаанализа, частота первичной резистентности к кларитромицину в Европейском регионе составляет 18% (95% доверительный интервал (ДИ) 16–20%), в Восточном Средиземноморье достигает 33% (95% ДИ 23–44%), в западной части Тихоокеанского региона – 34% (95% ДИ 30–38%), в Северной и Южной Америке – 10% (95% ДИ 4–16%) и в Юго-Восточной Азии – 10% (95% ДИ 5–16%). Резистентность к метронидазолу находится в пределах от 56% (95% ДИ 46–66%) в Восточном Средиземноморье до 23% (95% ДИ 2–44%) в Северной и Южной Америке. Устойчивость к левофлоксацину превысила 15% во всех регионах, за исключением Европы (11%, 95% ДИ 9–13%). Резистентность одновременно и к кларитромицину, и метронидазолу достигла 19% (95% ДИ 0–39%) в Восточном Средиземноморье и не превышает 10% в прочих регионах. Резистентность к амоксициллину и тетрациклину составляет менее 10% во всех регионах, за исключением Восточного Средиземноморья, где устойчивость к амоксициллину достигла 14% (95% ДИ 8–20%). Анализ показал, что резистентность к кларитромицину была достоверно связана с неэффективностью схем лечения, включающих макролиды (относительный риск (ОР) 6,97; $p < 0,001$). Резистентность к левофлоксацину (ОР 8,18; $p < 0,001$), метронидазолу (ОР 2,52; $p = 0,004$) или резистентность к кларитромицину и метронидазолу (ОР 9,40; $p < 0,001$) оказывала негативное влияние на эффективность соответствующих схем лечения [8].

Различают первичную и вторичную (приобретенную) устойчивость *H. pylori* к антибиотикам. Первичная обусловлена применением антибиотиков на популяционном уровне, вторичная – предыдущим приемом соответствующего антибиотика данным больным по любым показаниям, в том числе неудачно проведенным ранее курсом антихеликобактерной терапии. Очевидно, что бесконтрольное, зачастую неоправданное применение

антибиотиков в популяции и неадекватные режимы эрадикации способствуют росту распространенности антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*, сокращая и без того ограниченный спектр антибактериальных препаратов, активных в отношении данного микроорганизма [9].

Наибольший вклад в снижение эффективности лечения вносит резистентность *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [10]. Антибактериальный эффект макролидов, в том числе кларитромицина, обусловлен блокадой синтеза белка на рибосомальном уровне. Резистентность к кларитромицину возникает при невозможности образовать связь с рибосомами *H. pylori*. При этом существует несколько механизмов формирования резистентности: модификация мишени (метилирование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22); активное выведение антибиотика из бактерии; ферментативная инактивация [11]. Их наличие делает невозможным преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину увеличением дозы препарата или продолжительности лечения [12]. Используя метод многоуровневого метарегрессионного моделирования, D.Y. Graham и соавт. показали, что эффективность тройной терапии зависит от географического региона, но не от дозы кларитромицина и не от длительности его применения [13]. Точечные мутации гена 23S рибосомальной РНК в позициях 2142, 2143, 2717 и других (описано более 20 мутаций), приводящих к нарушению связывания антибиотика с рибосомами микроорганизма, являются одним из механизмов резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Их выявление методами полимеразно-цепной реакции или флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) получает все большее распространение для определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [14, 15]. Вместе с тем следует иметь в виду, что не всегда существует прямая связь выявленной мутации, предрасполагающей к резистентности, с наличием резистентности как фенотипического проявления данной мутации. В отличие от кларитромицина метронидазол

является пролекарством, которое активируется под действием ферментов *H. pylori* и переходит в активную форму внутри клетки. Описано несколько возможных ферментативных путей внутриклеточной активации метронидазола, поэтому увеличение дозы и длительности лечения позволяет, по крайней мере отчасти, преодолеть резистентность *H. pylori* к этому препарату [16].

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам обычно является следствием активного роста небольшой существующей популяции резистентных форм бактерии в условиях неадекватной антибактериальной терапии [17]. Причиной существования этой популяции являются спонтанные мутации, частота которых составляет 1 на 10 млн бактерий. С учетом того что в желудке человека в среднем находится около 50 млн *H. pylori*, статистически вероятно, что всегда будет присутствовать небольшая популяция резистентных форм. При использовании одного антибиотика небольшая устойчивая к нему популяция бактерий может выжить и реколонизировать желудок. К методам, позволяющим решить эту проблему, относятся увеличение длительности лечения, одновременное использование нескольких антибиотиков (один из которых скорее всего уничтожит резистентный штамм), использование препаратов, значительно снижающих колонизационную плотность (например, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и/или висмут), которая делает выживание мелких популяций менее вероятным [13].

В качестве эмпирического лечения могут быть использованы только схемы, достоверно обеспечивающие эффект не менее 90–95% [18]. В регионах с низкой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину (менее 15%), согласно консенсусу «Маастрихт V», может быть назначена 14-дневная тройная терапия первой линии. В рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов отмечен важный нюанс: тройная терапия (ИПП, кларитромицин и амоксициллин или метронидазол) продолжительностью 14 дней рекомендуется в регионах с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину < 15% пациентам, не

частота резистентности



получавшим макролиды по любому поводу [19].

Данные о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* в разных регионах России ограничены и противоречивы. По материалам Российской группы по изучению *H. pylori*, в России в 1998 г. резистентность *H. pylori* к метронидазолу составляла 30%, к 2000 г. она достигла 56,6%, в 2005 г. составляла 54,8%. В России возрастает доля штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину. Если в 1999 г. в Москве их было 7,6%, то уже в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня, составив 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3% [20]. В Санкт-Петербурге при использовании метода серийных разведений было показано, что 42,5% штаммов были резистентны к метронидазолу, 27,1% – к левофлоксацину, 25% – к кларитромицину, 6,3% – к амоксициллину [21]. Напротив, в Смоленске резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 7,6% [22]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* констатируют, что уровни антибиотикорезистентности в большинстве регионов России не известны [23].

Выбор схемы антихеликобактерной терапии должен быть основан на сведениях об эффективности режима лечения в данной популяции, которая во многом определяется чувствительностью *H. pylori* к антибиотикам [24]. В этой связи особое значение приобретает мониторинг эффективности схем эрадикации в регионах России.

Анализ данных 2360 больных заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, внесенных российскими центрами в Европейский регистр *H. pylori* (Hp-EuReg), свидетельствует, что эффективность 10- и 14-дневной тройной терапии у завершивших прием препаратов (per protocol, PP) составляет 81,1 и 86,7% соответственно и не достигает рекомендованного уровня (90–95%). Увеличение продолжительности тройной антихеликобактерной терапии с семи до 14 дней снижает комплаенс с 97,9 до 88%. Поэтому анализ с учетом начавших терапию (intention-to-treat, ITT) показал крайне низкую эффектив-

ность терапии – 60,6 и 65% соответственно. Тройная терапия в России используется наиболее часто (в 54,7% случаев), поэтому логичен вопрос о целесообразности ее использования [25].

В популяции с высокой распространенностью штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину, в качестве терапии первой линии консенсус «Маастрихт V» рекомендует квадротерапию (ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат (ВТД)). Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения превышает 90%, однако ее применение ограничивает низкая приверженность больных, вынужденных принимать большое количество таблеток (тетрациклин доступен в дозе 100 мг, притом что его необходимо назначать 2000 мг в сутки). Поэтому, по данным регистра Hp-EuReg, в России данная схема назначалась только в 0,7% наблюдений [25].

Препараты висмута играют большую роль в схемах эрадикации *H. pylori*. О лечебном действии висмута известно еще со времен средневековья, в частности, из трудов Парацельса. Препараты висмута обладают гастропротективными свойствами: снижают активность пепсина, усиливают секрецию слизи желудка, улучшают микроциркуляцию. К настоящему времени было показано, что соединения висмута обладают прямой антихеликобактерной активностью и способствуют преодолению резистентности к кларитромицину и левофлоксацину [26]. Во многом это связано со снижением подвижности бактерий, а также уменьшением их способности к адгезии к эпителию слизистой оболочки желудка. Кроме того, висмут нарушает целостность мембраны *H. pylori*, способствует ее дисфункции, а также подавляет ферментную активность бактерии. Показано подавление ВТД условно патогенной флоры тонкой кишки (кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, кампилобактеров и иерсиний) [27, 28]. Этим объясняется лучшая переносимость антибактериальной терапии, в частности низкая частота диареи у больных, получающих квадротерапию. Одним из механизмов антибактериального эффекта является воздействие соединений висмута

на ферменты металло-β-лактамазы, которые участвуют в развитии антибиотикорезистентности к β-лактамным антибиотикам. Так, согласно исследованию, проведенному R. Wang и соавт., соединения висмута необратимо ингибируют различные типы металло-β-лактамаз через механизм вытеснения ионов цинка, что приводит к высвобождению его кофакторов. Был продемонстрирован высокий потенциал соединений висмута в качестве ингибитора металло-β-лактамаз и лечения металло-β-лактамаз-положительной микрофлоры в сочетании с карбапенемами [29].

С учетом того что эффективность квадротерапии во многом определяется наличием препарата висмута, который обеспечивает преодоление резистентности *H. pylori* к антибиотикам [30, 31], изучаются клинические преимущества добавления ВТД к препаратам тройной терапии [20]. Исследование, проведенное в Китае, продемонстрировало высокую эффективность 14-дневной тройной терапии с добавлением препарата висмута (ITT 93,7%, PP 97,4%). При субанализе у пациентов с кларитромицин-резистентными штаммами 14-дневная терапия была успешна в 84,6% случаев [32]. Это исследование подтвердило возможность преодоления резистентности к макролидам при добавлении в схемы эрадикации ВТД. По нашим данным, десятидневная тройная терапия обеспечивала эрадикацию лишь в 73,3% случаев, в то время как добавление к ней ВТД повышало эффективность лечения до 93,3% [33]. И.В. Маев и соавт. наблюдали успешную эрадикацию у 71,8% больных, получавших семидневный курс тройной терапии (омепразол, кларитромицин, амоксициллин), и у 95,2% пациентов ($p < 0,039$), получавших схему «эзомепразол, кларитромицин, амоксициллин и ВТД» [34]. В работе W. Zhang и соавт. изучалась эффективность 14-дневной модифицированной квадротерапии, включавшей лансопрозол, амоксициллин, висмута калия цитрат и метронидазол или кларитромицин; была показана высокая эффективность терапии в обеих группах (PP 96,9 и 94,9%, ITT 88,9 и 88,8%). Резистентность к кларитромицину оказала влияние



на эффективность терапии: при наличии чувствительных штаммов уровень эрадикации составил 98,6%, резистентных – 76,9% ($p=0,001$). Частота нежелательных явлений была выше в группе, получавшей метронидазол [35].

Европейский регистр *H. pylori* свидетельствует, что тройная терапия с добавлением ВТД назначается в России в 20,7% случаев. Эффективность данной схемы РР составила 75% при семидневном приеме, 90,6% – при 10-дневном и 93,6% – при 14-дневном. Увеличение длительности терапии не оказывало существенного влияния на комплаенс: 100, 97,8 и 95,6% соответственно. При анализе ГТТ эффективность лечения составила 47,4, 75,8 и 85,2% соответственно [26]. Таким образом, 14-дневная тройная терапия с добавлением ВТД демонстрирует наибольшую эффективность, которая сохраняется в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину.

В 2016 г. под руководством П.Л. Щербакова было проведено исследование, оценившее эффективность и безопасность терапии, в состав которой входил коллоидный трикалия дицитрат висмута (Улькавис®). Наблюдалось 88 больных с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, в возрасте от 18 до 87 лет, 46 мужчин и 42 женщины. Были показаны высокая эффективность эрадикационной терапии (89,6%) и безопасность терапевтических доз препарата Улькавис®. При эндоскопическом контроле репарация эрозий наступила у всех больных (100%), а жалобы на диспепсию исчезли на четвертый день от начала лечения [36].

P. Malfertheiner отмечает, что добавление висмута к препаратам тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности антихеликобактерной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в популяции

нечувствительных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, а также компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с выраженной активностью в отношении *H. pylori* [37].

Последние обзоры рекомендуют индивидуальный выбор схемы лечения с учетом профиля антибактериальной резистентности у конкретного больного либо, когда подобное невозможно, в качестве эмпирического лечения использование только схем, достоверно обеспечивающих эффект не менее 90–95%. Наиболее часто используемая в России тройная терапия не достигает этого уровня, а применение классической квадротерапии ограничено низкой комплаентностью больных. Представленные выше данные исследований демонстрируют, что добавление ВТД к 14-дневной стандартной тройной терапии позволяет обеспечить должный уровень эффективности эрадикации, превышающий 90%. ●

Литература

- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis // *Gastroenterol.* 2017. Vol. 153. P. 420–429.
- Plavnik R., Nevmerzhitkiy V., Embutniex Yu. et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Russia // *Helicobacter.* 2018. Vol. 23. Suppl. 1. P. 26.
- Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzhitkiy V.I. et al. Prevalence of *H. pylori* among medical employees in Russia // *Helicobacter.* 2017. Vol. 22. Suppl. 1. P. 97.
- Бакулина Н.В., Симаанков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 12. Вып. 148. С. 20–24.
- Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганеева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2. Вып. 138. С. 3–21.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Flourance Consensus Report // *Gut.* 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut.* 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
- Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y. et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions // *Gastroenterol.* 2018.
- Эрдес С.И., Леоневская Н.М., Кудрявцева Л.В. Современное состояние антибиотикорезистентности Helicobacter pylori у детей и взрослых и ее клиническое значение // *Доктор.Ру.* 2011. № 2. С. 48–54.
- Agudo S., Perez-Perez G., Alarcon T., Lopez-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 3703–3707.
- Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in Streptococcus pneumoniae // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. № 9. P. 2727–2734.
- Megraud F., Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 280–322.
- Graham D.Y., Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* 2010. Vol. 59. № 8. P. 1143–1153.
- Nakamura A., Furuta T., Shirai N. et al. Determination of mutations of the 23S rRNA gene of Helicobacter pylori by allele specific primer-polymerase chain reaction method // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 7. P. 1057–1063.
- Noguchi N., Rimbara E., Kato A. et al. Detection of mixed clarithromycin resistant and -susceptible Helicobacter pylori using nested PCR and direct sequencing of DNA extracted from faeces // *J. Med. Microbiol.* 2007. Vol. 56. Pt. 9. P. 1174–1180.
- Bardhan K., Bayerdorffer E., Veldhuyzen van Zanten S.J. et al. The HOMER Study: the effect of increasing the dose of metronidazole when given with omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection // *Helicobacter.* 2000. Vol. 5. № 4. P. 196–201.

гастроэнтерология



17. *Graham D.Y.* Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy // *Gastroenterol.* 1998. Vol. 115. № 5. P. 1272–1277.
18. *Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S.* Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. P. 177–186.
19. *Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F.* ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.
20. *Бордин Д.С., Янова О.Б., Войнован И.Н. и др.* Эффективность и безопасность тройной антихеликобактерной терапии с добавлением висмута: кларитромицин vs. джозамицин // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 4 (51). С. 6–10.
21. *Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // *Лечащий врач.* 2015. № 4. С. 91.
22. *Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др.* Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // *РЖГГК.* 2011. № 2. С. 37–42.
23. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // *РЖГГК.* 2018. № 1. С. 55–70.
24. *Mégraud F., Coenen S., Versporten A. et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // *Gut.* 2013. Vol. 62. № 1. P. 34–42.
25. *Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др.* Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // *Терапевтический архив.* 2018. № 2. С. 35–42.
26. *Dore M.P., Lu H., Graham D.Y.* Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 5. P. 870–878.
27. *Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А.* Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *РМЖ. Приложение «Болезни органов пищеварения».* 2006. № 2. С. 78–81.
28. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. С. 342–356.
29. *Wang R., Lai T.P., Gao P. et al.* Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo-β-lactamase inhibitors // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. № 1. P. 439.
30. *Bland M.V., Ismail S., Heinemann J.A., Keenan J.I.* The action of bismuth against *Helicobacter pylori* mimics but is not caused by intracellular iron deprivation // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. № 6. P. 1983–1988.
31. *Marko D., Calvet X., Ducons J. et al.* Comparison of two management strategies for *Helicobacter pylori* treatment: Clinical study and costeffectiveness analysis // *Helicobacter.* 2005. Vol. 10. № 1. P. 22–32.
32. *Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al.* High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. № 3. P. 233–238.
33. *Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Khomeriki S.G.* Influence of bismuth on gastritis healing and effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* 2010. Vol. 15. P. 343.
34. *Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др.* Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. № 8. С. 92–97.
35. *Zhang W., Chen Q., Liang X. et al.* Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy // *Gut.* 2015. Vol. 64. № 11. P. 1715–1720.
36. *Щербаков П.Л., Калачнюк Т.Н., Архипов А.А.* Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах // *Медицинский совет.* 2016. № 17. С. 90–92.
37. *Malfertheiner P.* Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 10. P. 538–539.

How to Increase the Eradication Therapy Effectiveness in Russia

D.S. Bordin^{1,2}, D.V. Mareyeva¹, R.A. Tokmulina¹, I.N. Voynovan¹, Yu.V. Embutnieks¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical

² Tver State Medical University

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, d.bordin@mknc.ru

*The basis for the treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* is the elimination (eradication) of this infection. The effectiveness of the designated schemes of eradication should reach 90-95%, however, everywhere its significant decrease is being observed. The main reason for this is the formation of *H. pylori* resistance to antibiotics used in eradication regimens, primarily to clarithromycin, metronidazole, and levofloxacin. Several ways to improve the effectiveness of treatment are offered. One of them is the addition to the triple therapy of bismuth tripotassium dicitrate. It is shown that bismuth helps to overcome the resistance of *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin and reduces the frequency of antibiotic-associated diarrhea.*

Key words: eradication *Helicobacter pylori*, resistance *Helicobacter pylori* to clarithromycin, triple therapy with the addition of bismuth tripotassium dicitrate

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре международной торговли г. Москвы (конгресс-центр ЦМТ)

8 – 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**,
вы можете подать заявку на включение вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике конгресса.
От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.
Тезисы принимаются до 01 марта 2019 года

Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Острое отравление парацетамолом (Ацетаминофеном) у детей

Л.А. Коваленко^{1,2}, М.Г. Ипатова^{2,3}, Д.М. Долгинов^{2,3}, И.И. Афуков^{2,3}

Адрес для переписки: Лилия Анатольевна Коваленко, lyla72@mail.ru

Лекарственное поражение печени – редкое, но опасное для жизни явление. К препаратам с прямым дозозависимым гепатотоксичным эффектом относится парацетамол.

Цель исследования – изучить клинические проявления и лабораторные показатели при остром отравлении парацетамолом у детей.

Материал и методы. Проведена клиническая оценка состояния больных, проанализированы анамнестические данные. Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализы крови. Изучались кислотно-щелочное состояние, международное нормализованное отношение. Химико-токсикологическое исследование мочи выполнено методом тонкослойной хроматографии.

Результаты. Острое отравление парацетамолом у детей развивается при одномоментном приеме препарата в дозе свыше 3 г. В первой фазе заболевания (10–11 часов после применения парацетамола) у больных имеют место нейросенсорные и общесоматические нарушения. Во второй фазе (12–24 часа) преобладают нарушения желудочно-кишечного тракта и поражения печени в виде острого гепатита легкой степени активности.

Ключевые слова: острое отравление, парацетамол, лекарственное поражение печени, дети

вые парацетамол синтезирован в 1893 г. В 1955 г. препарат был представлен для клинического применения и стал широко использоваться практически во всем мире. Сведения о гепатотоксичности парацетамола впервые появились в 1960-х гг. В силу легкой доступности и отсутствия необходимости в предписании врача парацетамол стал одним из самых распространенных препаратов, используемых в суицидальных целях. Возможно и случайное отравление при передозировке препарата вследствие неконтролируемого самолечения или медицинской ошибки [7].

К факторам риска возникновения токсических эффектов при приеме парацетамола относятся хронические заболевания печени, сердечно-сосудистая недостаточность, прием алкоголя, беременность, белково-энергетическая недостаточность, голодание, прием препаратов-индукторов микросомальных печеночных ферментов (барбитураты, аминазин, карбамазепин, изониазид и др.). В результате индукции микросомальных ферментов печени ускоряется метаболизм парацетамола, что способствует увеличению общего количества токсических метаболитов. Если от передозировки парацетамолом смертность от ОПН составляет 60%, то при предшествующем

Гепатотоксичность лекарственных средств остается ведущей причиной развития острой печеночной недостаточности (ОПН) во многих странах мира. По данным регистра исследовательской группы, на отравление парацетамолом приходится почти 50% всех случаев ОПН в США и Великобритании [1, 2]. В США передозировка парацетамолом является основной причиной обращения

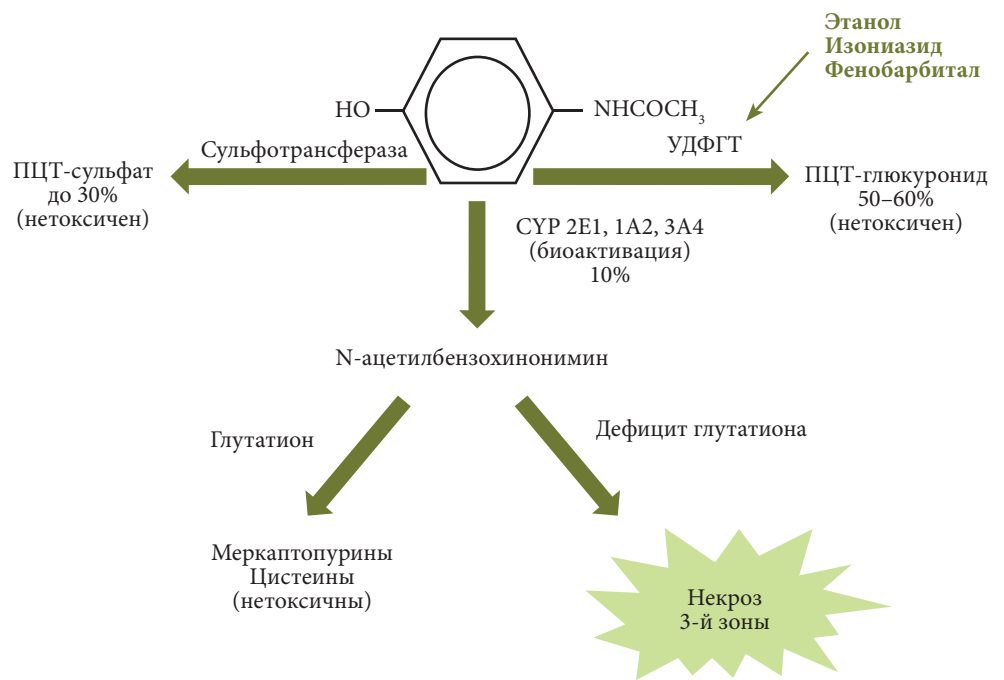
в токсикологические центры (до 100 000 в год), более 56 000 вызовов неотложной помощи, 26 000 госпитализаций и ежегодной причиной почти 450 летальных исходов в результате ОПН [3–5]. Парацетамол (Ацетаминофен) относится к ненаркотическим обезболивающим/жаропонижающим средствам, выпускается отдельно или входит в состав комбинированных лекарственных препаратов [6]. Впер-



приеме препаратов-индукторов она может достигать 98% [8]. Голодание замедляет образование различных антиоксидантов, прежде всего глутатиона, уменьшает запасы гликогена, индуцирует CYP2E1, снижает интенсивность образования глюкуронилтрансферазы, что приводит к нарушению связывания препарата, его окислению и детоксикации [9].

Парацетамол метаболизируется в печени за счет глюкуронидной и сульфатной конъюгации (до 80%). В незначительном объеме парацетамол посредством микросомальных ферментов системы цитохрома P450 превращается в высокореактивное производное N-ацетил-p-бензохинонимин (N-acetyl-p-benzoquinoneimine – NAPQI) (рис. 1). Глутатион быстро обезвреживает это вещество, преобразуя его в цистеиновый или меркаптопуриновый конъюгат. Прием высокой дозы препарата вызывает насыщение сульфатного и глюкуронидного путей метаболизации и повышение количества его токсичного производного – NAPQI. При уменьшении содержания глутатиона ниже критического уровня (примерно 30% нормального запаса) NAPQI ковалентно связывается с макромолекулами гепатоцитов, митохондриальными белками, обуславливая некроз ткани печени.

Для взрослых пациентов рекомендуемая максимально безопасная доза парацетамола ≤ 4 г в день, для детей – 60 мг/кг. Парацетамол характеризуется прямым дозозависимым гепатотоксичным эффектом. Поэтому разовые дозы свыше 7–10 г у взрослых и 150 мг/кг у детей способны вызвать выраженный гепатоцеллюлярный некроз. Показано, что дозы 15 г/сут у взрослых и 200 мг/кг у детей приводят к летальному исходу в 80% случаев [10]. В свою очередь у пациентов с алкогольной зависимостью суточная доза 2–6 г ассоциирована с летальной гепатотоксичностью [11].



Примечание. ПЦТ – парацетамол. УФГТ – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза.

Рис. 1. Метаболизм парацетамола

По данным литературы, значительное повреждение гепатоцитов парацетамолом у детей встречается сравнительно реже, чем у взрослых, и возникает в 10% случаев при приеме потенциально токсичных доз препарата [12].

Клинические признаки гепатотоксичности парацетамола можно разделить на четыре фазы [8, 13]. Первая фаза наступает в течение нескольких часов после приема препарата. Для нее характерны общие симптомы (недомогание, повышенное потоотделение, тахикардия, иногда сосудистый коллапс, сонливость) и гастроинтестинальные (боль в животе, тошнота, рвота). Функциональные тесты печени показывают слабое повышение уровня аминотрансфераз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) примерно через 12 часов после применения препарата. Вторая фаза – от 24 до 48 часов после приема парацетамола. В течение этого периода пациенты могут чувствовать себя

удовлетворительно, симптомы нередко отсутствуют. У ряда пациентов уровень трансаминаз продолжает повышаться. Третья фаза развивается через два – пять дней при тяжелом поражении печени. Помимо гастроинтестинальных симптомов для нее характерны печеночная энцефалопатия, летаргия, желтуха, темный цвет мочи, коагулопатия, метаболический ацидоз с развитием полиорганной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Четвертая фаза – восстановление, которое наступает на пятый – десятый день после приема парацетамола.

Цель исследования – изучить клинические проявления и лабораторные показатели при остром отравлении парацетамолом у детей.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи нами проведен анализ историй болезни (форма № 003/у) 20 детей (12 девочек и 8 мальчиков) в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев с острым отравле-



Таблица 1. Клинические симптомы острого отравления парацетамолом у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев

Клинический симптом	Частота встречаемости, абс. (%)
Вялость	17 (85)
Слабость	17 (85)
Головная боль	4 (20)
Тахикардия	6 (30)
Бледность	10 (50)
Тошнота	12 (60)
Рвота	10 (50)
Гастралгия	10 (50)

нием парацетамолом (Т39.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), находившихся на лечении в отделении токсикологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова. При поступлении в отделение выполнялись клиническая оценка состояния больных, анализ анамнестических данных и лабораторные исследования. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе ADVIA-2120 Bayer HealthCare

LLC. При исследовании биохимических показателей крови и международного нормализованного отношения (МНО) использовали биохимический автоматический анализатор AU680. Кислотно-основное состояние оценивали с помощью анализатора кислотно-щелочного и газового состава крови ABL 800 FLEX. У всех пострадавших диагноз отравления был подтвержден результатами химико-токсикологического исследования мочи методом тонкослойной хроматографии.

При статистической обработке данных применяли пакет программ STATISTICA 7.0. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты исследования

При анализе анамнестических данных, полученных при осмотре пострадавших в результате отравления парацетамолом, установлено, что экспозиция яда в организме в среднем составила 11,0 [3,0; 17,0] часа. В 60% случаев состояние детей при поступлении в отделение оценивалось как среднетяжелое, в 20% случаев – тяжелое. При этом у детей, поступивших в отделение в тяжелом состоянии, отмечалась более длительная экспозиция яда (от 20 до 45 часов). Доза принятого парацетамола составила от 5 до 20 г. Частота встречаемости клинических симптомов отравления парацетамолом представлена в табл. 1. Как видим, у 85% больных имели место жалобы на слабость, общее недомогание, вялость. В 60% случаев регистрировались тошнота, позывы на рвоту, в 50% – бледность кожных покровов, болезненность при пальпации в эпигастриальной области, рвота. Динамика основных токсических эффектов парацетамола показана на рис. 2.

В начальной стадии отравления (спустя 10–11 часов от момента приема парацетамола) у больных отмечались первые клинические проявления заболевания в виде нейросенсорных и общесоматических нарушений (головная боль, слабость, бледность кожных покровов). Через 12–17 часов в клинической картине заболевания доминировали признаки повреждения желудочно-кишечного тракта: тошнота, многократная рвота, болевой синдром в правом подреберье и эпигастриальной области.

При более длительной экспозиции яда (19–45 часов) у тяжелых больных отмечались тахикардия от 90 до 122 ударов в минуту и снижение артериального дав-

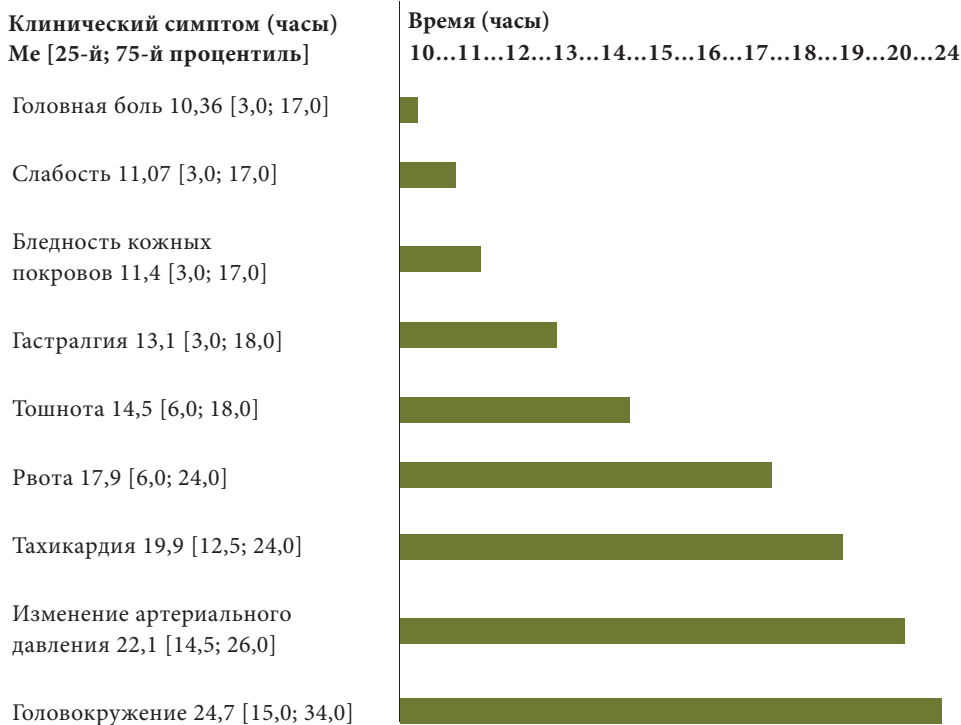


Рис. 2. Динамика основных клинических симптомов отравления парацетамолом у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев



ления (систолического с 80 до 50 мм рт. ст.).

В таблице 2 приведены результаты исследования биохимических показателей крови в первые 12–24 часа от момента поступления больных в отделение токсикологии. Как видно из табл. 2, в отделении у детей отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Содержание АЛТ в плазме крови в среднем достигало 80,9 [10,7; 98,0] Ед/л. В 15% случаев уровень АЛТ в сыворотке крови превышал нормальные значения в 6–8 раз, достигая максимального значения 464,4 Ед/л. Уровень АСТ также превышал нормальные значения и в среднем составлял 64,4 [16,0; 78,0] Ед/л, максимальные значения при этом отмечались на уровне 234 Ед/л.

У 15% пациентов отмечалось увеличение уровня общего билирубина свыше 26 мкмоль/л. При этом необходимо отметить, что в анамнезе у таких детей имело место наследственное заболевание, связанное с дефектом гена, участвующего в обмене билирубина (синдром Жильбера). Кроме того, у 25% детей с острым отравлением парацетамолом наблюдались умеренная гипергликемия (не более 12 ммоль/л) и снижение уровня холестерина от 3 до 2,2 ммоль/л. Уровень МНО у всех детей находился в пределах референсных значений и в среднем составлял 1,05.

При исследовании кислотно-основного состояния у 55% пострадавших отмечалось увеличение уровня лактата свыше 1,9 ммоль/л (табл. 3). У тяжелых больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания наблюдался метаболический ацидоз.

При исследовании клинического анализа крови в первые сутки заболевания существенных изменений в показателях не выявлено (табл. 4). Однако у 30% больных уже в первые 24 часа заболевания регистрировалась активация неспецифических механизмов фагоцитарной защиты

Таблица 2. Биохимические показатели крови при острых отравлениях парацетамолом у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев

Показатель	Результат		Референсные значения	Единица измерения
	Ме [25-й; 75-й процентиль]	мин/макс		
Общий белок	65,7 [60,4; 70,2]	55,5/77,7	56–80	г/л
АЛТ	80,9 [10,7; 88,0]	17,1/464,4	0–40	Ед/л
АСТ	64,4 [16,0; 78,0]	14,1/234,0	0–40	Ед/л
Общий билирубин	12,5 [7,2; 13,0]	3,8/32,8	1,7–20,7	мкмоль/л
Глюкоза	6,3 [4,3; 7,0]	3,5/11,3	3,3–6,1	ммоль/л
Холестерин	3,6 [2,9; 4,2]	2,24/4,23	3,7–5,2	ммоль/л
Мочевина	3,3 [2,8; 3,8]	2,0/5,6	2,8–7,2	ммоль/л
Креатинин	67,3 [58,1; 73,0]	51,0/105,0	31–72	мкмоль/л

Таблица 3. Показатели кислотно-основного состояния при острых отравлениях парацетамолом у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев

Показатель	Результат		Референсные значения	Единица измерения
	Ме [25-й; 75-й процентиль]	мин/макс		
pH	7,41 [7,39; 7,43]	7,37/7,53	7,35–7,45	
pCO ₂	33,7 [31,9; 36,8]	23,1/39,7	45–55	mmHg
pO ₂	73,5 [66,7; 81,3]	50,5/92,4	40–60	mmHg
BE	-2,79 [-3,4; -1,7]	-6,5/-0,2	-2,5–2,5	ммоль/л
Лактат	2,6 [1,6; 3,4]	1,4/4,5	0,5–1,6	ммоль/л

Таблица 4. Клинические показатели крови при острых отравлениях парацетамолом у 20 детей в возрасте от 11 до 17 лет 11 месяцев

Показатель	Результат		Референсные значения	Единица измерения
	Ме [25-й; 75-й процентиль]	мин/макс		
Лейкоциты	10,6 [8,1; 12,8]	6,0/18,6	4,00–9,00	10 ⁹ кл/л
Эритроциты	4,6 [4,2; 4,9]	3,9/5,7	4,00–4,60	10 ¹² кл/л
Гемоглобин	133,9 [126,0; 143,0]	115,0/153,0	120,00–140,00	г/л
Тромбоциты	267,4 [230,0; 302,0]	186,0/402,0	150,00–450,00	10 ⁹ кл/л
Нейтрофилы	71,0 [59,3; 81,0]	46,5/91,8	47–72	%
Лимфоциты	21,3 [13,5; 29,0]	5,8/44,6	19–37	%
Моноциты	5,0 [4,0; 7,0]	5,8/44,6	4–9	%

в виде нейтрофильного лейкоцитоза.

На фоне комплексной терапии, предусматривавшей промывание желудка, очищение кишечника (очистительные клизмы), гастроэнтеросорбцию (прием активированного угля за 30–40 минут до начала проведения специфической антидотной терапии), специфическую антидотную терапию N-ацетилцистеином, форсированный диурез с ощелачиванием плазмы крови, отмечались купирование симп-

томов интоксикации и нормализация биохимических показателей к пятому – седьмому дню после острого отравления парацетамолом. Дети выписаны домой под наблюдение педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования показали, что у детей старше 11 лет острое отравление парацетамолом развивается при одномоментном при-



еме препарата в дозе свыше 3 г. В зависимости от клинического течения можно выделить две фазы заболевания. Первая развивается в течение 10–11 часов с момента приема парацетамола. Как правило, у больных выявляются нейросенсорные и общесоматические нарушения. В ряде случаев клинические проявления интоксикации впоследствии не развиваются. Во второй фазе

заболевания (12–24 часа) имеют место нарушения желудочно-кишечного тракта в виде болевого синдрома, тошноты, рвоты и поражения печени с развитием гепатоцеллюлярного гепатита. Таким образом, все пациенты после приема токсических доз парацетамола нуждаются в экстренной госпитализации для проведения специфической детоксикационной терапии под

контролем биохимических показателей крови независимо от степени выраженности клинических проявлений. ☉

Конфликт интересов:
авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Polson J., Lee W.M., American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. № 5. P. 1179–1197.
2. Lee W.M. Acute liver failure // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 36–45.
3. Larson A.M., Polson J., Fontana R.J. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1364–1372.
4. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. et al. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // *Am. J. Emerg. Med.* 2000. Vol. 18. № 5. P. 517–574.
5. Fagan E., Wannan G. Reducing paracetamol overdoses // *BMJ*. 1996. Vol. 313. № 7070. P. 1417–1418.
6. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. *Pharmacology*. 6th edn. Churchill Livingstone, UK, 2008.
7. Sheen C.L., Dillon J.F., Bateman D.N. et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system // *QJM*. 2002. Vol. 95. № 9. P. 609–619.
8. Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение. Информационно-методическое письмо для студентов, клинических ординаторов, врачей-интернов и практических врачей. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2002.
9. Pessayre D., Wandscheer J.C., Cobert B. et al. Additive effects of inducers and fasting on acetaminophen hepatotoxicity // *Biochem. Pharmacol.* 1980. Vol. 29. № 16. P. 2219–2223.
10. Hamlyn A.N., Douglas A.P., James O. The spectrum of paracetamol (acetaminophen) overdose: clinical and epidemiological studies // *Postgrad. Med. J.* 1978. Vol. 54. № 632. P. 400–404.
11. Denison H., Kaczynski J., Wallerstedt S. Paracetamol medication and alcohol abuse: a dangerous combination for the liver and the kidney // *Scand. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 22. № 6. P. 701–704.
12. Alander S.W., Dowd M.D., Bratton S.L., Kearns G.L. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000. Vol. 154. № 4. P. 346–350.
13. Rumack B.H. Acetaminophen overdose // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 75. № 5A. P. 104–112.

Acute Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning in Children

L.A. Kovalenko^{1,2}, M.G. Ipatova^{2,3}, D.M. Dolginov^{2,3}, I.I. Afukov^{2,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital № 13

³ Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Liliya Anatolyevna Kovalenko, lyla72@mail.ru

Drug liver damage is a rare but life-threatening phenomenon. Paracetamol belongs to the category of drugs with direct dose-dependent hepatotoxic effect is paracetamol.

The purpose of the study. To study the clinical manifestations and laboratory parameters in acute paracetamol poisoning in children.

Material and methods. Clinical assessment of patients' condition was carried out, anamnestic data were analyzed. Laboratory methods included general and biochemical blood tests. Studied the acid-base state, international normalized ratio. Chemical-toxicological examination of urine was performed by thin-layer chromatography method.

Results. Acute paracetamol poisoning in children develops when a single drug administration at a dose more than 3 g. In the first phase of the disease (10–11 hours after using of paracetamol) patients have the somatic and neurosensory disorders. In the second phase (12–24 hours), the gastrointestinal tract disorders and liver damage in the form of acute hepatitis of mild activity predominate.

Key words: poisoning, acetaminophen, drug hepatotoxicity, children



**РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
РОССИЙСКАЯ ГРУППА НЕЙРОГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И МОТОРИКИ
ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»**

**«INTESTINUM 2018. ВОСПАЛЕНИЕ, МОТОРИКА, МИКРОБИОМ.
ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ И ВРАЧЕБНАЯ ПРАКТИКА»**

6 декабря 2018 года

Москва, ул. Русаковская, 24, гостиница «Холидей Инн Сокольники»

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «гастроэнтерология» и Клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (сертифицированным центром Европейского совета по гастроэнтерологии, гепатологии) приглашают вас 6 декабря 2018 г. принять участие в работе Двадцать девятой Всероссийской научно-практической монотематической конференции **«Intestinum 2018. Воспаление, моторика, микробиом. Достижения науки и врачебная практика»**.

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН В.Т. Ивашкина.

Конференция состоится в Москве, в гостинице «Холидей Инн Москва Сокольники» по адресу: ул. Русаковская, 24 (ст. м. «Сокольники»). Научные заседания планируются с 09.00 до 16.00, регистрация на конференцию – с 08.00 6 декабря.

Программа конференции подана в комиссию Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации для получения зачетных единиц (кредитов), подтверждаемых индивидуальным кодом

Основные темы, рассматриваемые на конференции

- Стратегия – канцерпревенция. Роль терапевта и гастроэнтеролога в ранней диагностике и профилактике колоректального рака
- Достижения и перспективы в лечении воспалительных заболеваний кишечника сегодня и завтра
- Пробиотики, пребиотики, метабиотики. Современные концепции восстановления микробиоты человека
- Ведение пациентов с синдромом раздражённого кишечника – обсуждение клинических рекомендаций

Посетив конференцию, вы узнаете:

- ✓ о роли барьерной функции кишечника в клинической практике;
- ✓ биологических маркерах заболеваний кишечника;
- ✓ новых концепциях биологической терапии ВЗК;
- ✓ синдромах перекреста ГЭРБ, СРК и ФД, а также органической патологии и функциональных расстройств кишечника;
- ✓ фармакодинамике и фармакокинетике спазмолитиков в практике клинициста при лечении абдоминальной боли;
- ✓ значении колоноскопии как важнейшего этапа ранней диагностики колоректального рака;
- ✓ стратегии современной терапии язвенного колита и болезни Крона с точки зрения практического врача;
- ✓ роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья и развитии заболеваний;
- ✓ висцеральной гиперчувствительности и нарушениях моторики кишечника у больных СРК;
- ✓ современных возможностях терапии запора;
- ✓ клостридиальной инфекции в клинике внутренних болезней;
- ✓ ведении детей с синдромом мальабсорбции и тяжелой трофологической недостаточностью

УЧАСТИЕ В КОНФЕРЕНЦИИ СВОБОДНОЕ



Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина

А.В. Полухина, Е.В. Винницкая, Д.С. Бордин, Ю.Г. Сандлер

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

В статье освещены вопросы патогенеза и терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в том числе в группе коморбидных пациентов (с наличием сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы). Рассмотрен механизм действия Тиотриазолина в лечении НАЖБП. Приводятся клинические наблюдения, свидетельствующие в пользу положительного влияния использования Тиотриазолина у больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротективная терапия, Тиотриазолин

Введение, эпидемиология, актуальность

Хронические болезни печени представляют достаточно разнородную группу заболеваний, однако большинство из них объединяют длительное бессимптомное течение и необратимость процессов фиброобразования, что, несомненно, можно отнести к важнейшим медицинским проблемам XXI в. [1, 2].

В целом за последние 20 лет отмечается значительный рост частоты всех заболеваний печени, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) приобретает поистине грандиозные масштабы. По данным популяционных исследований, распространенность НАЖБП в развитых странах (РФ, страны Европы, США) составляет около 30% населения, в развивающихся странах этот показатель

составляет около 10%, что связано в первую очередь с особенностями питания и образом жизни [3].

Российские исследования, проведенные под руководством профессора В.Т. Ивашкина, продемонстрировали результаты, схожие с общемировыми: среди пациентов, обратившихся к терапевту, 27% имели неалкогольную жировую болезнь печени, большинство (около 80%) – на стадии стеатоза, 16% – на стадии стеатогепатита и около 3% – на стадии цирроза печени [4]. Все это говорит о высокой распространенности НАЖБП (в том числе на стадии продвинутого фиброза печени), а также о недостаточном внимании к данной проблеме на уровне первичного звена терапевтической помощи. В США среди наиболее частых причин цитолитического синдрома у амбулаторных пациентов на-

звана НАЖБП [5]. В 2004 г. опубликованы интересные результаты: целенаправленно обследовано 2287 пациентов семейного врача, в результате чего у 34% выявлена НАЖБП, в подавляющем числе случаев сочетающаяся с метаболическим синдромом [3]. Метаболический синдром включает в себя артериальную гипертонию, дислипидемию, ожирение, нарушения углеводного обмена. В последние годы НАЖБП уже рассматривают как компонент метаболического синдрома, так как в большем проценте случаев данные патологии сочетаются.

При наличии метаболического синдрома и особенно сахарного диабета 2 типа пациент относится к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (риск 4), кроме того, в течение длительного времени считалось, что НАЖБП сама по себе также является фактором риска сердечно-сосудистой смерти, и исследования последнего десятилетия эту гипотезу подтвердили [6]. Так, одной из множества иллюстраций, подтверждающих независимый вклад НАЖБП в развитие заболеваний коронарных артерий, может служить наблюдение, представленное в 2016 г. группой ученых под руководством N. Perera: в анализ включено 120 пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии, не имеющих других установленных фак-



торов риска сердечно-сосудистых осложнений и не злоупотребляющих алкоголем. Все пациенты проходили лечение в госпитале Коломбо по поводу острого коронарного синдрома, 56 из них имели НАЖБП. Для оценки риска летального исхода и развития острого инфаркта миокарда на этапе стационарного лечения и в последующие шесть месяцев использовалась шкала GRACE: по результатам, пациенты с НАЖБП более старшего возраста имели более высокий риск смертности, нежели больные без НАЖБП [7].

Определение, патогенез

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой гетерогенную группу патологических состояний этого органа, начиная от стеатоза без признаков воспалительной реакции до активного стеатогепатита с выраженными синдромами цитолиза и холестаза, прогрессированием фибротических изменений вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Формирование неалкогольного стеатогепатита следует считать важной составляющей в развитии болезни: доказано, что именно жировоспалительная реакция активизирует процессы фиброгенеза, приводя к продвинутому фиброзу и циррозу печени [8].

Несмотря на неугасающий интерес исследователей к проблеме НАЖБП, до сегодняшнего дня патогенез данного заболевания полностью не раскрыт. Несомненно, что в основе развития НАЖБП лежат нарушения обменных процессов. Хотя единой теории патогенеза не существует, одним из основополагающих механизмов большинство исследователей признают развитие инсулинорезистентности [9].

Развитие заболевания можно условно разделить на два этапа: отложение в клетках печени липидов в виде жировых вакуолей (стеатоз) и воспалительная реакция с гибелью гепатоцитов и фиброгенезом (стеатогепатит). Течение и скорость прогрессирования фибротических изменений индивидуальны и в каждом конкретном случае могут существенно различаться в за-

висимости от множества факторов (генетических особенностей, образа жизни, сопутствующей патологии, приема алкоголя и др.) [10].

Лечение

Для многих заболеваний печени до настоящего времени не разработана этиотропная терапия. В ее отсутствие патологический процесс прогрессирует, идут процессы фиброобразования, что потенциально может привести к инвалидизации и смерти пациента. В подобных ситуациях перед практическими врачами встает задача патогенетической терапии, что достигается назначением препаратов группы гепатопротекторов, использование которых не теряет своей актуальности [11].

Важно отметить, что большая часть терапевтических агентов, используемых в гепатологии, имеет в своей основе воздействие на то или иное звено патогенеза, будь то иммуносупрессивная терапия в лечении аутоиммунных заболеваний печени, антиоксидантная терапия при алкогольном поражении печени или лечение НАЖБП. Неалкогольная жировая болезнь печени крайне сложна для терапии ввиду многофакторности ее развития и целого комплекса взаимосвязанных метаболических нарушений, который лежит в ее основе. Поэтому поиск универсального эффективного терапевтического агента пока представляет собой нерешенную задачу, а использование любого лекарственного препарата в лечении НАЖБП будет оправдано, если имеются положительные эффекты в отношении хотя бы одного отдельно взятого звена патогенеза.

В течение многих лет лечение различных заболеваний печени трудно представить без использования гепатопротекторов. Многие российские и зарубежные исследователи подтвердили эффективность ряда терапевтических агентов в лечении хронических заболеваний печени: это цитокины, антиоксиданты, метаболические препараты и др. Даже в случае проведения этиотропной терапии, когда это возможно, использование гепатопротекторов

в качестве вспомогательной терапии существенно улучшает исходы и прогноз [12].

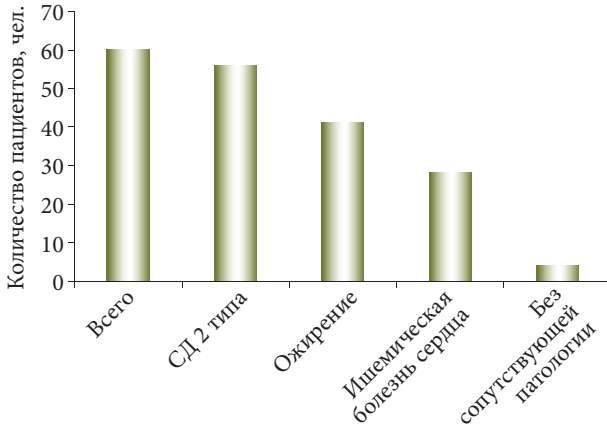
НАЖБП занимает особое место в группе хронических заболеваний печени и находится на стыке специальностей в первую очередь за счет многогранности патогенеза и взаимосвязи с метаболическим синдромом. Отсутствие возможности этиотропной терапии диктует необходимость применения патогенетических средств: коррекции инсулинорезистентности при ее наличии, воздействия на окислительные процессы в гепатоцитах и др. Эффекты гепатопротекторов могут быть направлены на препятствие деструкции мембраны гепатоцитов, восстановление структуры и функций клеток, подавление процессов перекисного окисления липидов и нормализацию метаболизма в клетке.

До настоящего времени не разработаны единые критерии и схемы лечения неалкогольной жировой болезни печени: эффективность традиционно применяемых и новых лекарственных агентов продолжает активно исследоваться, в том числе в повседневной клинической практике [13].

В патогенезе НАЖБП одним из потенциально корригируемых звеньев является развитие оксидативного стресса, воздействие на который стало возможным с использованием группы антиоксидантных препаратов, среди которых относительно недавно стал активно использоваться в гепатологии Тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат). Многочисленные эффекты препарата обусловлены особым химическим строением: в его структуре присутствует тиольная группа, за счет которой препарат имеет выраженную восстанавливающую способность и является акцептором электронов от нестойкой активной формы кислорода. Данные свойства реализуются в виде блокировки окислительного стресса не только на ранней стадии, но и на более поздних этапах [14].

Таким образом, препарат обладает мембраностабилизирующим эффектом, который обусловлен его

часть ферментов



Распределение пациентов в зависимости от сопутствующей патологии

антиоксидантными свойствами: клеточные мембраны остаются способными к сохранению своих физико-химических свойств (нормальный трансмембранный потенциал, проницаемость и др.), за счет чего осуществляется жизнедеятельность клетки. Тиотриазолин активирует лактатдегидрогеназу и пируваткиназу, ферменты малат-аспартатного челночного механизма, что активизирует аэробный и анаэробный пути окисления глюкозы, вследствие чего восстанавливается макроэнергетический пул и снижается лактат-ацидоз в гепатоцитах даже при развитии гипоксии. Иными словами, Тиотриазолин за счет антиоксидантных эффектов препятствует гибели гепатоцитов, замедляет прогрессирование жирового гепатоза, тормозит развитие некровоспалительной реакции и стимулирует процессы регенерации. Кроме того, препарат обладает рядом положительных эффектов в отношении состава и качества желчи: Тиотриазолин способствует увеличению образования и секреции желчи, нормализации ее состава [15].

К настоящему времени препарат уже показал свою эффективность в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени и ряда других. Особого внимания требуют коморбидные пациенты, имеющие заболевание печени и патологии сердечно-сосудистой системы. В группе пациентов с НАЖБП таких больных больше 50%, ведь

патогенез данного заболевания неразрывно связан с метаболическими нарушениями, обуславливающими повышенный риск коронарных осложнений: это дислипидемия, гипергликемия (нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет), ожирение. Лечение таких пациентов должно быть комплексным, и группа антиоксидантных препаратов обоснованно занимает свое место в терапии.

Так, еще в 1996 г. в базе PubMed были опубликованы результаты исследования, в котором изучалось влияние Тиотриазолина на эффективность антиангинальной терапии у возрастных пациентов. Для оценки эффективности терапии использовались инструментальные (электрокардиограмма, функциональные пробы) и лабораторные методы. В результате было показано, что включение Тиотриазолина в комплексную антиангинальную терапию у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в старшей возрастной группе повышало ее эффективность [16].

Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда у пациентов с НАЖБП представлен в журнале «Медицина неотложных состояний» в 2017 г.: исследовались эффекты Тиотриазолина в сочетании с фосфолипидами. Исследование включало 47 пациентов с острым Q-образующим инфарктом миокарда и наличием сопутствующего неалкогольного стеатогепатита. Пациенты были разделены на три группы: 16 человек получали только стандартную антиишемическую терапию, 16 – в сочетании с Тиотриазолином и 15 – с Тиотриазолином и эссенциальными фосфолипидами. Оценка состояния и результатов функциональных проб проводилась до и после трехнедельной терапии. В результате было показано, что использование комплексной терапии с включением в стандартную схему Тиотриазолина и эссенциальных фосфолипидов способствовало более выраженному увеличению биоэлектрических потенциалов миокарда и лучшей регенерации кардиомиоцитов по периферии зоны инфаркта [17]. Таким обра-

зом, использование Тиотриазолина усиливает положительные эффекты стандартной терапии. Кроме того, назначение статинов у данной группы пациентов существенно ограничено показателями цитолиза, поэтому применение гепатопротекторов расширяет возможности антиангинальной и гиполлипидемической терапии.

Наше исследование посвящено вопросам эффективности и безопасности Тиотриазолина у коморбидных пациентов с НАЖБП. Целью явилось оценить клиническую и лабораторную картину до и после курса терапии с использованием Тиотриазолина.

Материал и методы

В условиях стационара отделения заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова комплексно обследовано 60 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, из них 38 (63%) женщин, 22 (37%) мужчины. Средний возраст обследуемых составлял $55,2 \pm 6,1$ года.

Сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы имели 28 человек (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз), сахарный диабет – 56 человек и ожирение – 41 (рисунк).

Всем больным проводились оценка клинического и биохимического анализов крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование, оценка степени фиброза печени методом эластометрии до и после курса терапии, а также комплексное обследование перед началом исследования для исключения возможных других этиологических факторов заболевания печени (исключение вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний печени, болезней накопления, опросники CAGE и AUDIT-C для исключения алкогольного гепатита).

В условиях стационара пациенты получали Тиотриазолин в дозе 100 мг внутривенно капельно в течение пяти дней с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг три раза в сутки в течение двух недель.



Результаты

Общая характеристика и результаты обследования пациентов до начала терапии представлены в табл. 1 и 2.

Клиническая картина заболевания представлена различными проявлениями астенического синдрома (общая слабость, снижение работоспособности, нарушение внимания). Динамика клинических проявлений до и после курса лечения представлена в табл. 3.

Таким образом, по завершении курса терапии большинство пациентов отметили снижение проявлений астенического синдрома в виде уменьшения общей слабости, повышения работоспособности и концентрации внимания.

Пациенты с клиническими проявлениями ИБС (стенокардия напряжения) отметили повышенные толерантности к физической нагрузке, снижение частоты ангинозных приступов за время лечения.

Важно отметить и динамику лабораторных проб: снижение выраженности синдрома цитолиза и уменьшение уровня гамма-глутамилтранспептидазы. Следует отдельно остановиться на улучшении показателей липидного профиля, что важно для пациентов с сопутствующей ИБС (табл. 4).

Обсуждение результатов и выводы

Наш собственный опыт применения Тиотриазолина в терапии НАЖБП свидетельствует о его эффективности, что выражается в четкой положительной динамике показателей синдрома цитолиза, снижении уровня общего холестерина и триглицеридов, а также клиническом улучшении состояния пациентов. Отдельно следует остановиться на вопросах безопасности: за время терапии и дальнейшего амбулаторного наблюдения нежелательных явлений при приеме Тиотриазолина у пациентов не наблюдалось.

Важным представляется и наличие кардиопротективного эффекта, что позволяет рассматривать применение Тиотриазолина не только у больных НАЖБП, но

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Количество пациентов	Всего	Стадия фиброза по данным фиброэластометрии печени					
		F0	F1	F2	F3	F4	p
Всего, абс. (%) В том числе:	60 (100)	18 (30)	10 (16,7)	20 (33,3)	10 (16,7)	12 (20)	–
мужчин	22 (37)	1 (4,5)	4 (18,2)	6 (27,3)	10 (45,5)	1 (4,5)	0,077
женщин	38 (63)	16 (42,1)	6 (15,9)	14 (36,8)	1 (2,6)	1 (2,6)	0,098

Таблица 2. Результаты обследования пациентов до начала терапии

Параметр	Показатель	Стадия фиброза по данным фиброэластометрии печени					
		F0	F1	F2	F3	F4	p
Возраст, лет	55,2±6,1	51,7±5,9	55,7±6,1	54,7±7,9	51,0±8,4	59	0,422
ИМТ, кг/м ²	31,33±5,72	30,80±4,44	32,7±3,02	30,80±5,34	32,60±4,71	33,54	0,069
Общий билирубин, мкмоль/л	16,68±6,51	13,88±5,74	11,65±5,31	15,71±6,22	16,41±6,27	20,78	0,051
АЛТ, МЕ/л	99,45±27,26	85,56±14,21	78,35±12,06	90,143±12,16	59,09±13,75	82,61	0,016
АСТ, МЕ/л	62,22±21,14	51,05±12,05	51,05±12,18	54,05±39,01	40,05±31,01	66,01	0,011
ГГТП, МЕ/л	130,32±45,55	126,64±31,17	112,62±22,21	123,01±42,27	122,51±57,15	156,04	0,004
Глюкоза, моль/л	5,92±5,59	6,13±5,29	5,68±5,28	6,12±5,19	8,28±3,07	6,17	0,472
Холестерин, моль/л	6,83±1,20	5,67±1,32	5,97±1,12	6,27±1,08	5,48±1,12	5,78	0,646
Триглицериды, моль/л	2,13±1,21	2,04±1,26	2,33±1,25	2,02±1,03	2,71±1,29	2,6	0,078

Таблица 3. Динамика клинических проявлений

Симптом	До начала терапии			После курса терапии		
	абс.	%	баллы	абс.	%	баллы
Общая слабость	48	80,00	3	4	6,7	2
	8	13,3	2	22	36,6	1
	4	6,7	1	34	56,7	0
Снижение работоспособности	54	90,0	3	2	3,3	2
	4	6,7	2	10	16,7	1
	2	3,3	1	48	80,0	0
Нарушение внимания	30	50,0	3	10	16,7	2
	26	43,3	2	30	50,0	1
	4	6,7	1	20	33,3	0

и у коморбидных пациентов с сопутствующей ИБС в дополнение к стандартной антиангинальной и гиполипидемической терапии. Несмотря на активное применение классической антиангинальной терапии, большая часть пациентов с клиническими проявлениями ИБС имеют неудовлетворительное качество жизни, что проявляется ограничением привычной физической активности, а также болевыми приступами. Кардиопротективное лечение в этой ситуации позволит улучшить качество жизни больного. Кардиопротекторы

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей

Показатель	До начала терапии	После курса терапии
АЛТ, МЕ/л	98,46±28,16	41,52±19,78
АСТ, МЕ/л	63,24±21,14	38,54±10,94
ГГТП, МЕ/л	128,32±45,56	61,09±14,29
Холестерин, моль/л	6,73±1,10	6,29±1,15
Триглицериды, моль/л	2,03±1,11	1,81±1,09

представляют собой достаточно разнородную группу препаратов, в которой особое место занимают метаболические средства. Самым быстрым источником энергии является глюкоза, которая утилизируется путем аэробного глико-



лиза, однако в условиях ишемии миокарда утилизация глюкозы идет по менее эффективному анаэробному пути. Для вступления глюкозы в цикл Кребса и образования аденозинтрифосфата требуется присутствие пирувата. На

это звено успешно воздействует Тиотриазолин, который активизирует образование пирувата, что является несомненным преимуществом препарата [18].

Таким образом, за счет своих кардио- и гепатопротекторных

свойств, а также положительного влияния на показатели липидного профиля Тиотриазолин можно с уверенностью назвать универсальным препаратом для группы коморбидных пациентов с НАЖБП. ●

Литература

1. Smith B.W., Adams L.A. Non-alcoholic fatty liver disease // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2011. Vol. 8. P. 97–113.
2. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002 // http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_WHR_02.1.pdf.
3. 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. № 6. P. 1387–1395.
4. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // РЖГГК. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
5. Non alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome // Metabolic syndrome / Ed. by C. Byrne, S. Wild. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2005. P. 279–305.
6. Misra V.L., Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Curr. Gastroenterol. Rep. Vol. 11. № 1. P. 50–55.
7. Perera N., Abeysinghe W.V., Fernando V. et al. Non alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka // BMC Cardiovasc. Disord. 2016. Vol. 16. P. 37.
8. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann. Med. 2011. Vol. 43. P. 617–649.
9. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters // Drug Metab. Rev. 2017. Vol. 49. № 2. P. 197–211.
10. Jiang Z.G., Tapper E.B., Connelly M.A. et al. Steatohepatitis and liver fibrosis are predicted by the characteristics of very low density lipoprotein in nonalcoholic fatty liver disease // Liver Int. Vol. 36. № 8. P. 1213–1220.
11. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
12. Бакулин И.Г., Брезгин А.Г. Тяжелый алкогольный гепатит у больных алкогольным циррозом печени // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 43. Гастроэнтерология. Спецвыпуск № 2. С. 22–29.
13. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
14. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // Новости медицины и фармации. 2007. № 2 (206).
15. Голованова Е.В., Колечкина И.А. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 3. С. 96–99.
16. Dunaev V.V., Kraïdashenko O.V., Berezin A.E. The use of the new cardioprotective agent thiotriazoline in the therapy of ischemic heart disease in older patients // Eksp. Klin. Farmakol. 1996. Vol. 59. № 1. P. 21–23.
17. Киношенко Е.И., Никонов В.В., Белая И.Е., Коломиец В.И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени // Медицина неотложных состояний. 2017. № 1 (80). С. 47–60.
18. Савченко С.А., Филиппов А.Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. 2017. № 27. С. 1638–1643.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin

A.V. Polukhina, Ye.V. Vinnitskaya, D.S. Bordin, Yu.G. Sandler
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical

Contact person: Yelena Vladimirovna Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

The article describes the pathogenesis and possible methods of therapy of nonalcoholic fatty liver disease, including in the group of comorbid patients. The mechanisms of Thiotriazoline action in NAFLD patients are examined. We present clinical cases of a positive impact of Thiotriazoline in NAFLD patients.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors, Thiotriazoline

Тиотриазолин®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР
ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ
С ИБС И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ⁶



ОДИН ПРЕПАРАТ - ДВОЙНОЙ РЕЗУЛЬТАТ!

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ^{1,2,4}

- Снижает риск и количество приступов стенокардии
- Уменьшает продолжительность эпизодов ишемии
- Увеличивает толерантность к физической нагрузке при стабильной стенокардии

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ^{3,5}

- Устраняет цитолитический синдром
- Усиливает образование и улучшает физико-химические и коллоидные свойства желчи
- Повышает уровень общего белка и альбуминов
- Снижает уровень маркеров воспаления
- Обладает иммуномодулирующим действием

Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин®. РУ. №ЛПТ-001998 от 08.02.2013; ЛСР-002170/10 от 17.03.2010.

1. Качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Тиотриазолин открывает новые горизонты / Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А., Матюк Е.П. // Медицинские новости.-2011.-№4.-С.42-47.
2. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования // Здоровье Украины. - 2010. - №22. - С. 3-5.
3. Клиническое применение Тиотриазолина в терапии / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др.// Современная гастроэнтерология.-2005-2006.- С.1-12.
4. Тиотриазолин, тиаодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии: монография / И.А. Мазур и соавт. - 2012. - 300 с.
5. См. инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин® таблетки 200 мг №90 и инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин® 2,5% раствор 4,0 мл №10.
6. Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля. «Кардиология в Беларуси» № 2 (21), 2012.

Представительство Корпорации «Артериум» в Российской Федерации
109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 3, офис 509-510
Тел/факс: 8 (495) 640-20-02, www.arterium.ru

Ближе к людям
 ARTERIUM



Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность – две грани одной реальности для пациентов с СРК

Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко

Адрес для переписки: Наталья Анатольевна Агафонова, kavgastro@mail.ru

Представлен современный взгляд на патогенез и критерии диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК) (Римские критерии IV). Обсуждается современная тактика медикаментозного лечения больных с различными вариантами СРК, направленная на купирование болевого синдрома и нормализацию моторных расстройств с использованием спазмолитиков, в частности Метеоспазмил. Также освещена современная точка зрения на значимость коррекции микробиоты при СРК и роль при этом пробиотиков, таких как Пробиолог СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, СРК, абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, спазмолитики, Метеоспазмил, коррекция микробиоты, Пробиолог СРК

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Во всем мире приблизительно 9,8–12,8% взрослого населения, преимущественно женщины, имеют симптомы, соответствующие СРК. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст – 24–41 год [1]. Важно подчеркнуть, что симптомы СРК продолжают беспокоить пациентов в течение длительного периода, могут сочетаться с другими функциональными расстройствами, а у части пациентов – с возникающими или имеющимися органическими заболеваниями (например, дивертикулярной болезнью). Пусковыми факторами СРК признаны воспаление и инфекция ЖКТ, пищевая непереносимость, хронический

стресс, дивертикулит, хирургические вмешательства, прием антибиотиков и др.

В качестве основных звеньев патогенеза СРК, реализующихся при нарушении взаимодействия «кишка – мозг – микробиота», рассматриваются гипермоторная или спастическая дискинезия кишечника, висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ), вегетативные и гормональные сдвиги, психосоциальные нарушения, генетические факторы и факторы окружающей среды. Значительная роль в патогенезе СРК отводится изменениям в составе кишечной микробиоты, в том числе после перенесенных кишечных инфекций (постинфекционный СРК). Изменения кишечной микробиоты на фоне повышенной проницаемости слизистой оболочки, сопровождающейся снижением экспрессии белков плотных контактов (клауди-

на, окклюдина и др.), могут приводить к активации иммунной системы стенки кишечника и формированию субклинического воспаления вблизи нервных окончаний, участвуя в патогенезе ВГЧ [2].

В 2016 г. были пересмотрены и опубликованы критерии диагностики СРК (Римские критерии IV), которые включают наличие рецидивирующей абдоминальной боли по крайней мере не реже одного дня в неделю на протяжении последних трех месяцев с началом симптомов за шесть месяцев до постановки диагноза, ассоциированной с двумя и более симптомами:

- дефекацией;
- изменением частоты стула;
- изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула (менее трех раз в неделю или более трех раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый);
- натуживание при дефекации;
- императивный позыв или чувство неполного опорожнения;
- выделение слизи;
- вздутие [3].

По сравнению с III Римскими критериями (2006) в настоящие критерии внесены некоторые изменения: убран термин «дискомфорт» в связи с неоднозначностью трактовки его пациентами, увеличена частота появления симптомов – не менее одного дня в неделю (в предыдущих



критериях – три дня в течение месяца), а также заменен термин «облегчение боли после дефекации» на «ассоциация с дефекацией», так как не у всех пациентов дефекация приводила к уменьшению болей.

Согласно Римским критериям III, IV, в зависимости от преобладания того или иного типа нарушений стула предлагается выделять следующие типы СРК:

- СРК с запором – при наличии твердого или бобовидного кала при >25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие разжиженного (кашицеобразного) или водянистого кала при <25% из общего числа опорожнений кишечника;
- СРК с диареей, для которого характерно наличие кашицеобразного или водянистого кала при >25% из общего числа опорожнений кишечника, однако допускается и наличие твердого или бобовидного кала при <25% из общего числа опорожнений кишечника;
- СРК смешанного типа, при котором имеет место чередование твердого или бобовидного кала и кашицеобразного или водянистого кала при $\geq 25\%$ из общего числа опорожнений кишечника;
- неклассифицированный СРК – недостаточная выраженность отклонений консистенции кала для вышеуказанных типов [4].

Диагноз СРК должен устанавливаться на основании жалоб пациента (соответствие Римским критериям IV), анамнеза, клинической картины, физикального осмотра, минимальных лабораторных тестов и методов инструментальной диагностики при необходимости их проведения. В процессе постановки диагноза должны быть исключены другие заболевания кишечника, кроме дивертикулярной болезни: воспалительные заболевания кишки, целиакия, лактазная и фруктозная недостаточность, микроскопический колит и пр., заболевания других органов пищеварения, других органов и систем, при которых имеют место функциональные расстройства кишечника, прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию кишечника [3].

Лечение больных с СРК

Согласно Римским рекомендациям IV, медикаментозную терапию предлагается назначать с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов. При любом из типов СРК обязательным симптомом является рецидивирующая абдоминальная боль, обусловленная повышением внутрикишечного давления и наличием повышенной висцеральной чувствительности. Поскольку в основе повышения внутрикишечного давления лежит либо спастическая дискинезия – гипертонус циркулярной мускулатуры (вариант СРК с запором), либо гипертонус продольной мускулатуры (вариант СРК с диареей), то для нормализации моторных нарушений и купирования боли препаратами первой линии признаются миотропные спазмолитики.

Лекарственные средства для купирования болевого синдрома у больных СРК, разрешенные и рекомендованные к применению в России, включают несколько различных по своему механизму действия классов препаратов: антихолинергические (гиосцина бутилбромид), гладкомышечные миорелаксанты (мебеверин, алверина цитрат), а также селективные блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид) и периферические агонисты опиатных рецепторов (тримебутин) [5].

В механизме возникновения абдоминальной боли большая роль отводится ВГЧ. В настоящее время ВГЧ рассматривается в качестве одной из основных гипотез в объяснении болевого синдрома при СРК и даже предложена в качестве «биологического маркера» этого заболевания. ВГЧ – это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся болевыми ощущениями, моторными и секреторными нарушениями в ответ на допороговые стимулы. Патолофизиологический феномен ВГЧ впервые был обнаружен в 80-е гг. у больных с СРК. Было установлено, что выраженность ВГЧ достоверно коррелировала с симптомами заболевания, а баллонно-дилатационный

Функциональные заболевания кишечника (Римские критерии IV, 2016)

- C1. Синдром раздраженного кишечника
- C2. Метеоризм/вздутие живота
- C3. Функциональный запор
- C4. Функциональная диарея
- C5. Неспецифические функциональные расстройства кишечника
- C6. Опиоид-индуцированные запоры

тест оказался высокоспецифичным и чувствительным методом ее исследования [6]. ВГЧ рассматривается в настоящее время в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает формирование и интенсивность абдоминальной боли при СРК. Поэтому при выборе препарата для купирования абдоминальной боли у больных СРК важно учитывать влияние его на ВГЧ.

Комбинация алверина цитрата и симетикона – Метеоспазмил («Майоли Спиндлер», Франция) используется в Европе с 1990 г. для лечения симптомов, связанных с функциональными нарушениями кишечника. В состав препарата входит 60 мг алверина цитрата и 300 мг симетикона (диметикон, обогащенный диоксидом кремния) в мягкой капсуле. Фармакологические исследования показали, что алверина цитрат влияет на перистальтику кишечника и висцеральную чувствительность, то есть на два фактора, которые вовлечены в процесс развития функциональных нарушений кишечника, и не вызывает выраженного системного эффекта [7, 8]. Алверина цитрат оказывает влияние на спонтанную и индуцированную мышечную сократимость путем кальцийзависимого или независимого ингибирования нейронной возбудимости, а также путем прямой инактивации Ca^{2+} -каналов L-типа в клетках гладких мышц кишечника. Алверина цитрат блокирует поступление ионов кальция из внеклеточного пространства в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые каналы (VOC) – прямой эффект, а также блокирует нейрорецепторы рецепторзависимых каналов (ROC)

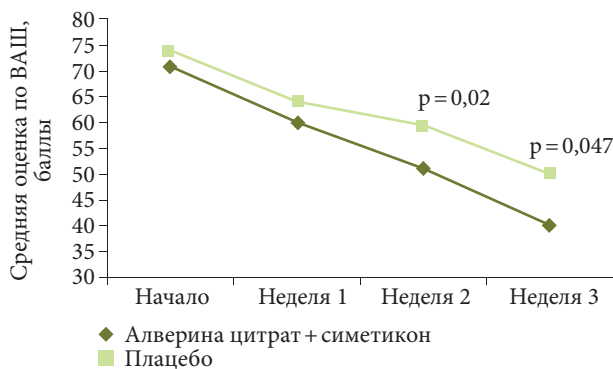


Рис. 1. Снижение интенсивности боли при СРК

и препятствует проникновению кальция в гладкомышечную клетку – непрямой эффект. Кроме того, алверина цитрат оказывает прямое релаксирующее действие благодаря ингибированию фосфодиэстеразы гладкомышечной клетки. Таким образом достигается эффект купирования спазма гладкой мускулатуры кишечника, в результате чего снижается возбудимость механорецепторов в слизистой оболочке кишки и уменьшается передача болевого импульса в центральную нервную систему (ЦНС) [9].

Для функциональных заболеваний толстой кишки помимо моторных характерны и сенсорные отклонения, к которым относят гипералгезию – боль, возникающую под воздействием слабых повреждающих стимулов. Полагают, что ведущую роль в развитии гипералгезии играет серотонин. При повышении внутрипросветного давления в кишке энтерохромаффинные клетки выделяют серотонин, который, активизируя 5HT-рецепторы, локализующиеся на первичных афферентных нейронах, вызывает появление периферических восходящих сенсорных импульсов. Сенсорные импульсы в коре головного мозга формируют различные ощущения, в том числе и болевые. Алверина цитрат не только надежно купирует спастические эффекты гладкой мускулатуры кишки, но и влияет на передачу нервных импульсов к периферическим и центральным нервным центрам по афферентным нервным волокнам [7]. Экспериментальными данными доказано наличие антиноцицептивного действия

Метеоспазмилла. Было показано, что алверина цитрат селективно связывается с рецепторами 5-НТ1А и таким образом выступает в качестве антагониста, что приводит к снижению висцерального проноцицептивного эффекта 5HT-рецептора. Этот механизм может лежать в основе антиноцицептивного действия в отношении поствоспалительной ВГЧ [10]. Таким образом, алверина цитрат уменьшает болевую чувствительность и регулирует кишечный моторный ответ на воздействие боли.

В состав Метеоспазмилла помимо алверина цитрата входит симетикон, что определяет преимущества использования этого препарата при функциональных расстройствах кишечника, сопровождающихся метеоризмом. Наличие в просвете органа жидкого содержимого с высоким поверхностным натяжением и избыточного количества газов приводит к образованию большого количества пузырьков газа («пены»). Это способствует значительному растяжению органа, повышению внутрипросветного давления и формированию или усилению болевого абдоминального синдрома. Исследования показали, что количество газа у больных с СРК не отличается от такового у здоровых людей, однако транзит его по кишечнику резко замедлен и даже незначительное увеличение объема кишечного газа может при СРК вызвать дискомфорт или абдоминальную боль [11]. Симетикон является инертным веществом с противовспенивающим действием. Он нерастворим в воде, быстро распространяется по разделу сред «жидкость – газ» в виде слоя и вытесняет пенообразователи из поверхностного слоя пленки. При этом происходит слияние газовых пузырьков и их осаждение, то есть разрушение пены, что приводит к уменьшению общего ее объема, восстановлению естественной абсорбции газов через кишечную стенку, снижению внутриполостного давления и ускорению транзита по кишке. Снижение давления газов благодаря симетикону способствует уменьшению раздражения механорецепторов кишки, тем

самым уменьшая висцеральную гиперчувствительность. Кроме того, обволакивая слизистую, симетикон может снижать повышенную проницаемость толстой кишки. Ограничивая проникновение иммуностимулирующих веществ через слизистую кишки, симетикон, вероятно, снижает сенсibilизацию первичных афферентных нервных окончаний. Таким образом, не только алверин, но и симетикон способствует снижению висцеральной чувствительности и повышает порог болевой чувствительности к растяжению кишки у больных СРК как с метеоризмом, так и без него. Сочетание спазмолитического эффекта, адсорбции газа в просвете кишки, снижение висцеральной чувствительности позволяют Метеоспазмиллу надежно купировать абдоминальную боль и восстанавливать функциональную активность кишки как у больных с СРК, так и при вторичных моторных нарушениях кишки (например, на фоне хронического панкреатита).

Эффективность Метеоспазмилла в лечении функциональных нарушений кишечника доказана в многочисленных исследованиях. Одно из масштабных исследований – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование Т. Wittmann и соавт. (2009) включало 409 пациентов с СРК. Его целью была оценка эффективности комбинации алверина и симетикона у пациентов с абдоминальной болью и дискомфортом по сравнению с плацебо. Интенсивность абдоминальной боли или дискомфорта оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до и после четырех недель лечения. На четвертой неделе у пациентов, получавших алверина цитрат и симетикон (три капсулы Метеоспазмилла в день), наблюдали более низкие баллы ВАШ при оценке абдоминальной боли или дискомфорта по сравнению с плацебо (средний показатель 40 и 50 мм соответственно, $p=0,047$) и более высокий уровень ответа на лечение (46,8 и 34,3% соответственно) (рис. 1). У пациентов в группе алверина цитрата и симетикона отмечалось также более выраженное общее улучшение симп-

томов по сравнению с пациентами в группе плацебо ($p=0,0001$). Сделан вывод, что комбинация алверина и симетикона была значительно более эффективной по сравнению с плацебо в уменьшении абдоминальной боли или дискомфорта у пациентов с СРК [12].

В сравнительных исследованиях по оценке эффективности Метеоспазмила и мебеверина и Метеоспазмила и тримебутина было показано, что эффективность Метеоспазмила при лечении СРК с запором и диареей сопоставима с результатами лечения мебеверином (через три недели терапии у пациентов, принимавших алверина цитрат и симетикон, наблюдалось статистически достоверное улучшение частоты и консистенции стула ($p=0,001$), в то время как у больных, получавших мебеверин, существенной разницы не отмечено ($p=0,12$)) и достоверно выше, чем у тримебутина (рис. 2) [13, 14].

При оценке динамики клинических симптомов и показателей висцеральной чувствительности отличные и хорошие эффекты при приеме Метеоспазмила были достигнуты у 90% пациентов с СРК с преобладанием абдоминальной боли и метеоризма, а также у 54% пациентов с СРК с преобладанием запора и у 83% пациентов с преобладанием диареи. Исследование чувствительности с использованием баллонно-дилатационного теста показало, что при применении Метеоспазмила порог болевой чувствительности повысился у 95% больных с СРК, а у 22% из них достиг нормальных величин [15].

В нашем исследовании (2011) была также показана высокая эффективность двухнедельного приема Метеоспазмила в купировании болевого синдрома и диспепсических явлений как при СРК, так и при вторичных нарушениях моторной функции кишки, проявлявшихся спастической дискинезией толстой кишки (при язвенной болезни, патологии гепатобилиарной системы, дивертикулярной болезни). Хороший и удовлетворительный эффект лечения получены у 95,1% больных, включенных в исследование: у 95% больных с СРК и у 95,2% с вто-

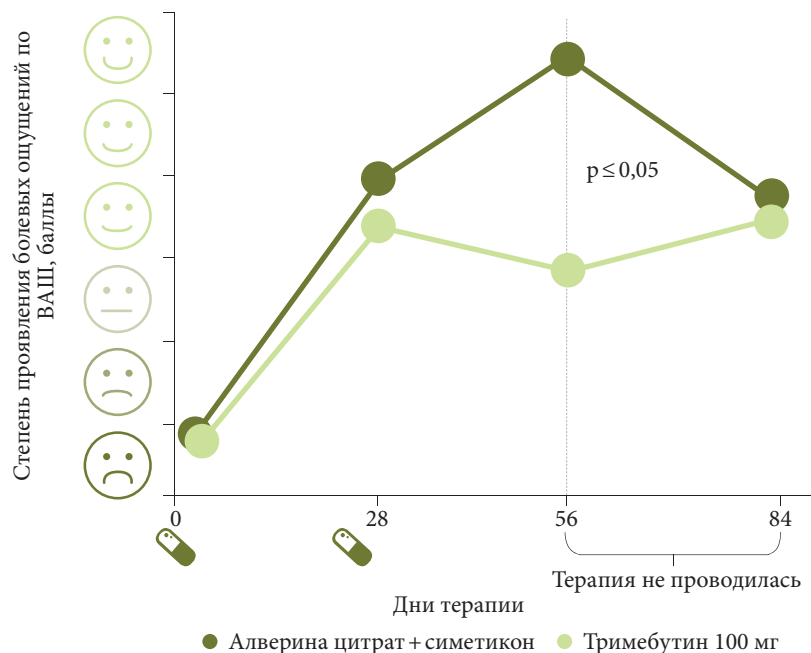


Рис. 2. Динамика болевых ощущений у больных СРК

ричными моторными нарушениями при заболеваниях ЖКТ. Нормализация стула отмечена у 77,8% больных как с диареей, так и с запорами. Результаты исследования подтверждают хороший терапевтический эффект Метеоспазмила при лечении больных с нарушениями моторной функции кишки как первичного (СРК), так и вторичного генеза, проявляющимися абдоминальными болями и метеоризмом, что позволяет рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике как при курсовом лечении, так и в качестве средства симптоматической терапии [16]. Практически во всех исследованиях доказаны хорошая переносимость и безопасность Метеоспазмила, в редких случаях сообщалось о кожных реакциях [16, 17].

Лечение СРК с диареей

При СРК с диареей рекомендуют диету исключения, которая не содержит кофеин, лактозу, фруктозу, сорбитол, уксус, алкоголь, перец, копчености, а также продукты, вызывающие чрезмерное газообразование. В Римских рекомендациях IV обсуждается целесообразность использования диеты Low FODMAP, название которой образуют первые буквы слов: ферментируемые

(Fermentable) олиго- (Oligo-), ди- (Di-), моно- (Mono-) сахараиды и (And) полиолы (Polyol). Ограничение содержания относящихся к группе FODMAP углеводов, как было показано в различных исследованиях, оказывает положительное действие при СРК и других функциональных заболеваниях ЖКТ. У некоторых пациентов с СРК бывает полезным исключение глютена даже при отсутствии доказательств наличия целиакии (повышенной сенситизации к глютену). Однако исключение пищевых волокон из рациона может оказать и негативное влияние как на рост и развитие микробиоты, так и в целом на функциональное состояние кишечника. Поэтому рекомендации по элиминационным диетам не должны распространяться на всех пациентов с СРК. Медикаментозная терапия СРК с диареей (Рим IV) включает следующие препараты:

- лоперамид – агонист μ -опиоидных рецепторов. Снижает частоту стула и улучшает его консистенцию. Используется кратковременно и по требованию. Назначается 2 мг утром или дважды в день. При необходимости суточная доза может составлять 16 мг;
- секвестранты желчных кислот – холестирамин 9 г два-три раза



в день. В настоящее время в России отсутствует. С этой целью может использоваться диосмектит – универсальный адсорбент и цитопротектор. Назначается по требованию от трех до шести пакетиков (3 г) в день;

- алосетрон (антагонист 5-НТЗ-серотониновых рецепторов) – разрешен к применению в США и назначается врачами, аккредитованными в специальной программе по лечению СРК. Препарат используется у женщин с СРК с диареей, не отвечающих на другие антидиарейные препараты. Ограничение применения этого препарата обусловлено возможным развитием опасного, хотя и редкого осложнения – ишемического колита. В России препарат не зарегистрирован;
- рифаксимин – невсасывающийся антибактериальный препарат, назначаемый в дозе 400 мг три раза в день, по данным многочисленных исследований, существенно снижает выраженность вздутия и диареи. Эффект препарата связывают с устранением синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, часто встречающегося при СРК. Препарат может использоваться повторными курсами без риска формирования резистентности и развития побочных эффектов.

Лечение СРК с запором

При лечении СРК с запором Римскими критериями IV рекомендована диета с высоким содержанием пищевых волокон или объемформирующие агенты, к которым относятся препараты псиллиума до 30 мг в разделенных дозах, а также осмотические слабительные – полиэтиленгликоль (17–34 мг в день). Активатор хлоридных каналов (любипростон 8 мг два раза в день), агонист гуанилатциклазы (линаклотид 250 мг четыре раза в день), элюксадолин (Eluxadoline – смешанный агонист μ -антагонист δ -опиоидных рецепторов) в России не зарегистрированы [3]. Объемформирующие и осмотические слабительные яв-

ляются физиологичными, имеют доказанную базу их эффективности при запорах и входят в рекомендации многих гастроэнтерологических сообществ разных стран. Препараты лактулозы, относящиеся к осмотическим слабительным, в связи с наличием побочного эффекта – вздутия стали реже использоваться у больных СРК с запором. При неэффективности диеты, объемформирующих и осмотических средств у больных с СРК используется алгоритм ведения пациентов с функциональным запором, который включает использование раздражающих слабительных (бисакодила, препаратов сенны и др.) и энтерокинетики (прукалоприда).

Коррекция микробиоты

Для здорового функционирования ЖКТ определяющим фактором является наличие стабильного и разнообразного состава кишечной микробиоты. У пациентов с СРК выявляются некоторые видовые различия в микробиоме, но четкой связи состава микробиоты с клинической картиной и вариантами СРК до настоящего времени не обнаружено. Однако следует учитывать, что при СРК с диареей отмечается ускоренный транзит химуса по кишке. Последствия быстрого транзита сводятся к нарушению процессов гидролиза и всасывания компонентов пищи. Это приводит к повышению осмолярности кишечного содержимого за счет уменьшения времени контакта ингредиентов пищи с ферментами, избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, увеличению содержания в толстой кишке желчных кислот, а также метаболитов микробиоты – коротко- и среднецепочечных жирных кислот и других продуктов бактериального гидролиза. При СРК с запором отмечается замедленный транзит химуса, а длительный стаз кишечного содержимого также приводит к нарушению количественного и качественного состава кишечной микробиоты [18].

Основные направления терапевтического воздействия на кишечный

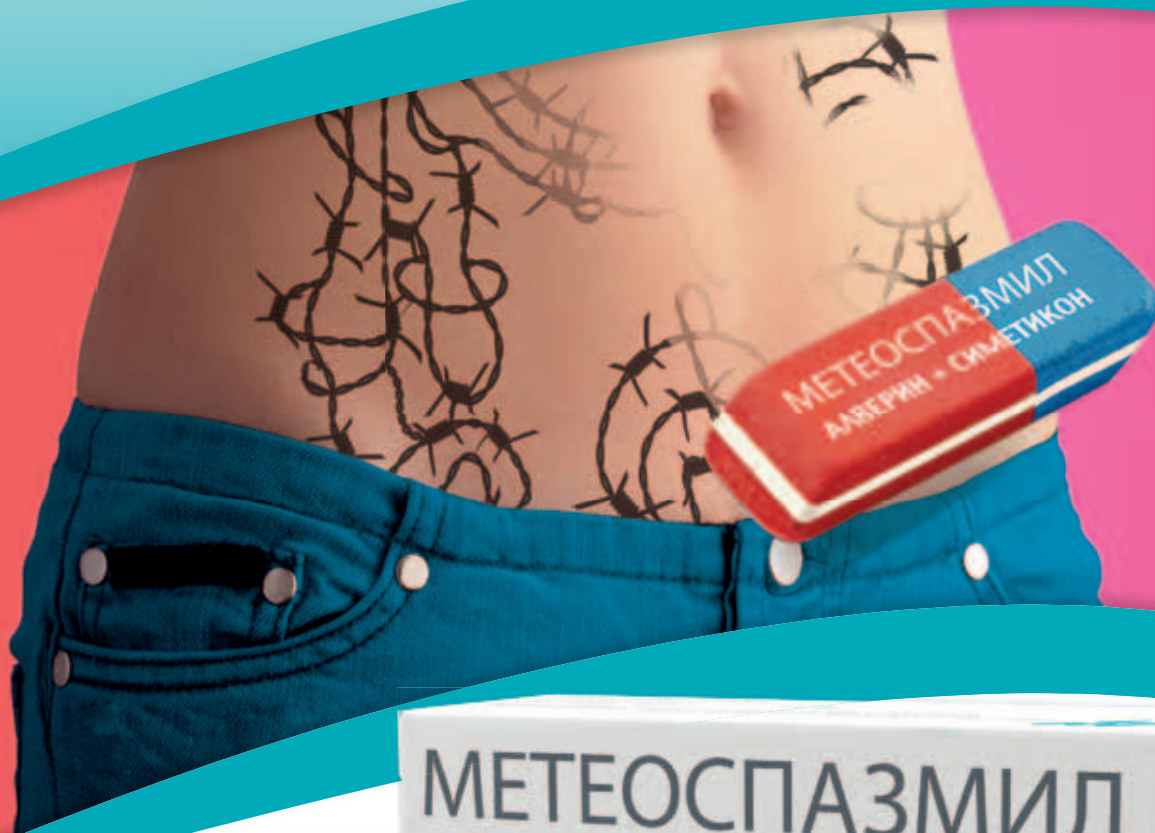
микробиом включают использование диет, пробиотиков, пребиотиков, метабитиков (продуктов жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры) и по показаниям – антибактериальных средств (кишечных антисептиков). Ведущая роль в терапии синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке отводится антибиотикам, назначение которых преследует цель не стерилизации тонкой кишки, а модификации состава тонкокишечных бактерий, максимального приближения его к норме. Антибактериальная терапия должна быть направлена на удаление грамотригативных и анаэробных бактерий. Показаниями для проведения деконтаминации кишечника являются:

- а) избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
- б) транслокация кишечных бактерий за пределы кишки;
- в) воспалительные процессы в кишечнике;
- г) выявление условно патогенной флоры в кишечнике;
- д) отсутствие эффекта от лечения без проведения деконтаминации кишечника.

Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический, в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки и сочетанных расстройствах – невсасывающиеся препараты. Из всасывающихся препаратов лекарственными средствами первого выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин 500 мг два раза в день), метронидазол 250 мг три раза в день, амоксициллин + клавулановая кислота 625 мг два раза в день, фуразолидон 100 мг три раза в день и др., из невсасывающихся – рифаксимин 200 мг три-четыре раза в день, нифуроксазид 200 мг три-четыре раза в день. Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет семь дней. Повторные курсы терапии проводятся при рецидивировании симптомов синдрома избыточного бактериаль-

МЕТЕОСПАЗМИЛ

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ¹ ПРОТИВ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ



П N013069/01

Реклама

✓ Алверин:

- оказывает спазмолитическое действие¹
- способствует снижению висцеральной гиперчувствительности²

✓ Симетикон уменьшает газообразование в кишечнике¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Метеоспазмил

2. Wittmann T. et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/ discomfort irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2010. - N 31 (6). - P. 615-624

ООО «Майоли Спидлер»
127051 Москва
ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27
Тел: +7 (495) 664-83-03
e-mail: vopros@mayoly.ru



Механизм действия Пробиолога СРК

Механизм действия	Клинические эффекты
Снижение проницаемости стенок кишечника	Сокращение диареи
Подавление микровоспаления	Подавление висцеральной гиперчувствительности
Коррекция дисбиоза	Прицельное восстановление баланса микрофлоры, отвечающей за кишечный транзит и висцеральную гиперчувствительность

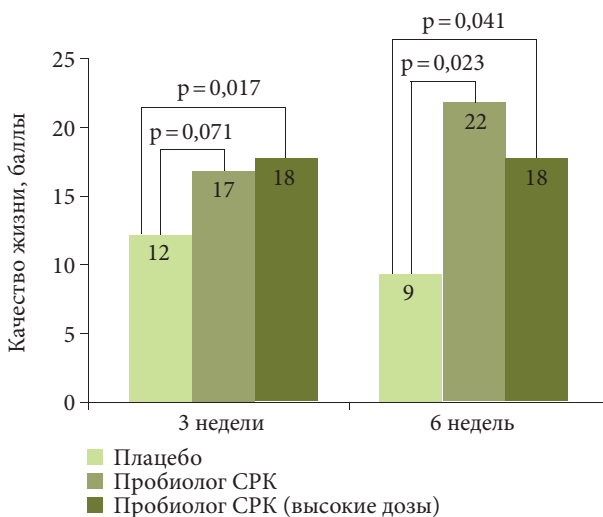


Рис. 3. Влияние терапии на качество жизни



Рис. 4. Состав Пробиолога СРК

ного роста со сменой препаратов в очередном курсе.

После окончания антибактериальной терапии для восстановления микрофлоры толстой кишки целесообразно принимать пробиотики, содержащие в своем составе анаэробные штаммы бифидо- и лактобактерий, в течение четырех недель [19, 20]. К таким пробиотикам относятся Пробиолог и Пробиолог форте, которые содержат анаэробные штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium*

animalis subs. *lactis* BB-12. Общая доза микроорганизмов в Пробиологе – от 1 млрд, в Пробиологе Форте – в среднем 2,5 млрд.

В настоящее время продолжается активный поиск пробиотиков, которые не только бы оказывали положительное влияние на симптомы СРК, но и в целом способствовали улучшению качества жизни пациентов.

Исследованиями показано, что микробиота кишечника способна модулировать функцию иммунной системы и гладкомышечной ткани, оказывать влияние на проницаемость эпителиальных клеток, передачу нервных импульсов в кишечнике, висцеральную чувствительность и воспалительные ответы у человека; эффекты которых коррелируют с улучшением симптомов у пациентов с СРК. Продемонстрировано также, что эффекты кишечной микробиоты распространяются за пределы ЖКТ и оказывают влияние на ЦНС и поведение при отсутствии видимых изменений в уровне местных или циркулирующих цитокинов или уровня отдельных нейромедиаторов в кишечнике, позволяя предположить наличие прямой оси между кишечной микробиотой и головным мозгом [21, 22].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое интервенционное клиническое исследование показало, что новая комбинация трех пробиотических бактерий – двух штаммов *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 и CECT7485) и одной *Pedococcus acidilactici* (CECT7483) в составе нового пробиотика Пробиолог СРК у пациентов с СРК с диареей в течение шести недель превосходила плацебо по положительному влиянию на качество жизни пациентов (рис. 3). Повышение качества жизни пациентов с СРК было преимуще-

ственно обусловлено улучшением психического статуса и сопровождалось снижением тревоги, связанной с состоянием кишечника. Ранее было показано, что данные штаммы бактерий, участвуя в ферментации пищевых волокон, продуцируют большое количество короткоцепочечных жирных кислот, в частности масляной кислоты, которая модулирует моторику кишечника и уменьшает висцеральную боль. Штаммы бактерий, входящие в эту комбинацию, способствуют также снижению воспаления в слизистой оболочке кишки и уменьшают диарею у больных СРК (таблица) [23]. Данная комбинация трех пробиотических бактерий вошла в практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики 2017» для использования у пациентов с СРК. Одна капсула Пробиолог СРК (рис. 4) содержит не менее 3,0 млрд КОЕ *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, *Pedococcus acidilactici* CECT 7483. Рекомендуется принимать в дозе не менее 3,0 млрд КОЕ раз в день не менее трех недель.

Примерная схема лечения СРК с преобладанием диареи

Диагноз: синдром раздраженного кишечника с диареей. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Рекомендуется:

- диета (с исключением сырых овощей и фруктов, пресного молока);
- Метеоспазмил по одной капсуле три раза в день за 30 минут до еды в течение трех-четырех недель;
- рифаксимил 200 мг по две таблетки два раза в день в течение семи дней;
- далее Пробиолог форте по одной капсуле в день в течение 28 дней.

Диагноз: синдром раздраженного кишечника с диареей.

Рекомендуется:

- диета (с исключением сырых овощей и фруктов, пресного молока);
- Метеоспазмил по одной капсуле три раза в день за 30 минут до еды в течение трех-четырех недель;
- Пробиолог СРК по одной капсуле в день в течение трех недель. ☉



Литература

1. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 712–721.
2. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.S. Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 7. P. 1578–1583.
3. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders // Gastroenterol. 2016. Vol. 150. P. 1393–1407.
4. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterol. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
5. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др. Эффективность препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ (синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника) // РЖГГК. 2016. Т. 26. № 4. С. 14–23.
6. Whitehead W.E., Crowell M.D., Davidoff A.L. et al. Pain from rectal distension in women with irritable bowel syndrome // Dig. Dis. Sci. 1997. Vol. 42. № 4. P. 796–804.
7. Bouvier M., Grimaud J.C., Alysique A., Chiarelli P. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit // Gastroenterol. Clin. Biol. 1992. Vol. 16. № 4. P. 334–338.
8. Hayase M., Hashitani H., Suzuki H. et al. Evolving mechanisms of action of alverine citrate on phasic smooth muscles // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. № 8. P. 1228–1238.
9. Alysique A., Lucchini S., Orsoni P. et al. Effect of alverine citrate on intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. № 4. P. 561–566.
10. Coelho A., Jacob L., Fioramonti J. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT_{1A} receptor subtype // J. Pharm. Pharmacol. 2001. Vol. 53. № 10. P. 1419–1426.
11. Lasser R., Bond J., Levitt M. The role of intestinal gas in functional abdominal pain // N. Engl. J. Med. 1975. Vol. 293. № 11. P. 524–526.
12. Wittmann T., Ducrotte P., Bueno L., Andro Delestrain M.C. Efficacy of Alverine Citrate/Simeticone (ACS) combination on abdominal pain/discomfort: international, randomised, double-blinded, placebo-controlled study on parallel groups of patient with irritable bowel syndrome (IBS) // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 31. № 6. P. 615–624.
13. Tudor G. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome // Br. J. Clin. Pract. 1986. Vol. 40. № 7. P. 276–278.
14. Barthelet M., Mambrini P., Salducci J. et al. Efficacité de l'association citrate d'alvérine+siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable // Act. Med. Int. Gastroenterol. 1996. Vol. 10. P. S1–S7.
15. Марчук П.А., Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Подмаренкова Л.Ф. Динамика клинических симптомов и показателей висцеральной чувствительности у больных синдромом раздраженного кишечника метеоспазмилем // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 1. С. 25–29.
16. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. Метеоспазмил в коррекции нарушений функции толстой кишки // Врач. 2011. Т. 24. № 7. С. 51–56.
17. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника – вопросы диагностики и эффективности лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 1. С. 1–6.
18. Агафонова Н.А., Попова Е.В., Яковенко Э.П. и др. Роль кишечной микрофлоры в формировании синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений // Вопросы терапии. Фарматека. 2012. Т. 235. № 2. С. 18–23.
19. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17. № 3. P. 252–266.
20. Kim H.J., Camilleri M., McKinzie S. et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. № 7. P. 895–904.
21. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // Gastroenterol. 2005. Vol. 128. № 3. P. 541–551.
22. Bercik P., Denou E., Collins J. et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice // Gastroenterol. 2011. Vol. 141. № 2. P. 599–609.
23. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C. et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 26. P. 8709–8716.

Abdominal Pain and Visceral Hypersensitivity Are Two Facets of the Same Reality for IBS Patients

N.A. Agafonova, E.P. Yakovenko, A.N. Ivanov, A.V. Yakovenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Nataliya Anatolyevna Agafonova, kafgastro@mail.ru

A modern view on the pathogenesis and diagnostic criteria of IBS (Rome IV) is presented. Discusses the tactic of medical treatment of patients with different variants of IBS, targeted relief of pain and normalization of motor disorders with the use of antispasmodics, in particular Meteospasmyl. Also the modern point of view on the importance of the correction of the microbiota in IBS and the role of probiotics, such as Probiolog IBS.

Key words: irritable bowel syndrome (IBS), abdominal pain, visceral hypersensitivity, Meteospasmyl, correction of microbiota, Probiolog IBS

гастроэнтерология



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетик ЖКТ: научное досье и клинические исследования

Е.И. Вовк¹, Ч.С. Павлов²

Адрес для переписки: Елена Ивановна Вовк, shurick046@yandex.ru

Лечение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта представляет нерешенную медицинскую проблему. К настоящему времени доказано, что в развитии этой патологии значительную роль играет висцеральная гиперчувствительность, которая во многих случаях формируется под влиянием хронического стресса и маркирует дисфункцию физиологических антистрессовых систем, в частности опиатергической системы. В этой связи перспективным представляется применение для лечения функциональных заболеваний «балансирующего» регулятора моторики желудочно-кишечного тракта агониста опиатных рецепторов тримебутина. Экспериментальные и клинические исследования позволяют рассматривать тримебутин как таргетный препарат для коррекции висцеральной гиперчувствительности при синдроме раздраженного кишечника и функциональной диспепсии. В настоящем обзоре рассматриваются механизм лекарственного действия тримебутина и его эффективность как уникального прокинетики и спазмолитика при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *опиатные рецепторы, стресс-индуцированные расстройства, энтеральная нервная система, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, висцеральная гиперчувствительность, тримебутин*

Тримебутин был синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. На протяжении почти 50 лет в различных странах мира тримебутин как эффективный и безопасный спазмолитик успешно используется для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и взрослых. За время клинического применения была накопле-

на обширная научная база данных, позволившая уточнить механизмы действия тримебутина. Установлено, что тримебутин обладает модулирующей прокинетиической активностью, оказывает «балансирующее» воздействие на моторику ЖКТ, то есть является особым спазмолитиком для ЖКТ [1, 2].

Доказано, что лекарственное действие тримебутина обусловлено

взаимодействием с опиатными рецепторами (ОР) ЖКТ. Тримебутин и его активный метаболит (нортримебутин) являются неспецифическими агонистами периферических, преимущественно к- (энкефалинергических) и ноцицептивных, ОР на всем протяжении чувствительных нервных путей, проводящих сигналы от механических и болевых рецепторов ЖКТ в центральную нервную систему (ЦНС).

У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ механизмы физиологической регуляции существенно изменены. В частности, при функциональной диспепсии (ФД) и синдроме раздраженного кишечника (СРК) с запором нарушена ритмическая активность ЖКТ в покое: снижены частота мигрирующего моторного комплекса (ММК) кишечника и формирование пропульсивной перистальтики. Одновременно у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ резко снижена толерантность энтеральной нервной системы к растяжению и восприятию боли, ассоциированной с избыточным растяжением (феномен висцеральной гиперчувствительности). Доказано, что гиперчувствительность к растяжению и воздействиям окружающей среды является основной причиной абдоминальной боли при СРК [3].

Формирование висцеральной гиперчувствительности при функциональных заболеваниях ЖКТ большинством исследователей рас-

Основные стресс-лимитирующие системы человека

- Опиоидергическая система (нейроны в гипоталамусе, β -эндорфин, энкефалины)
- ГАМКергическая и серотонинергическая системы (оказывают тормозящее влияние на реакции ЦНС при стрессе)
- Системы локальной (на уровне органов и тканей) регуляции адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, сдерживающие разрушительные процессы в тканях
- NO-ергическая система (NO-нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса), ограничивающая активацию симпатoadреналовой системы

ценивается как результат стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ» – сенсibilизации энтеральной и центральной нервной системы под влиянием хронического психологического и эмоционального стресса, который с детских лет испытывают эти пациенты. Известно, что при кратковременном стрессе и у пациентов без висцеральной гиперчувствительности стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ» противостоят так называемые стресс-лимитирующие системы. В ЖКТ стресс-лимитирующие системы включают ряд основных нейромедиаторов – антагонистов ацетилхолина: серотонин, норадреналин, дофамин и эндогенные опиатные пептиды. Эти амины могут действовать как центрально, так и на периферии, опосредуя эффекты симпатической системы.

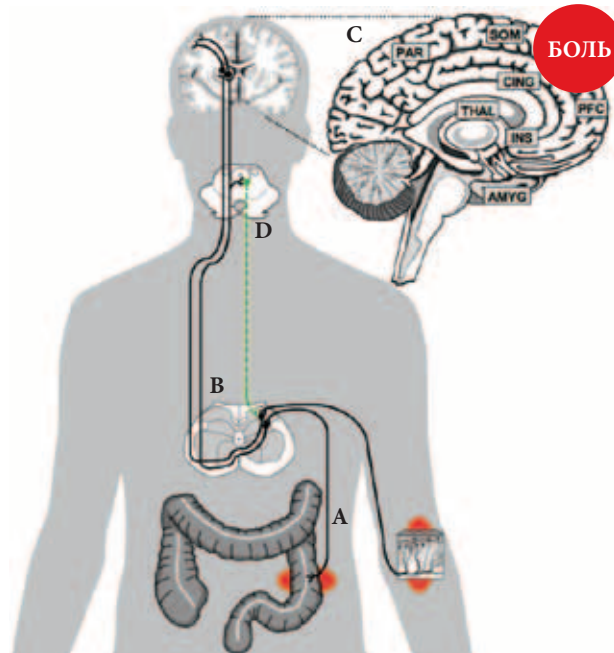
Подавляя активность холинергических нейронов, стресс-лимитирующие системы уменьшают секрецию, подвижность и расслабляют сфинктеры, увеличивают болевой порог в оси «мозг – ЖКТ» (рис. 1). Однако длительное воздействие хронического стресса приводит к стойкой активации гипоталамо-гипофизарной оси на фоне постепенно развивающегося относительного дефицита стресс-лимитирующих систем.

У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ хронический стресс является причиной стереотипной нейромодуляции в оси «мозг – ЖКТ», направленной в сторону уменьшения толерантности к восприятию боли и формирования висцеральной гиперчувствительности (рис. 2) [5–8]. По данным клинических исследований, нару-

шенное восприятие нормальных стимулов от кишечника зафиксировано как минимум у 60% пациентов с СРК [7].

Таким образом, обезболивающее и спазмолитическое действие тримебутина при СРК базируется на торможении проведения импульсации от нервных окончаний энтеральной нервной системы в стенке кишки в чувствительные нейроны задних ганглиев спинного мозга. Тримебутин, как и другие опиатные пептиды, блокаторы кальциевых каналов и ГАМКергические препараты, ингибиторы обратного захвата норадреналина или серотонина, уменьшает восприятие боли, прерывая проведение болевого импульса на уровне первичных афферентов, нейронов второго порядка или вставочных нейронов спинного мозга (см. рис. 1) [9, 10]. Выраженность блокады болевой импульсации на фоне терапии тримебутином сравнима с таковой у местных анестетиков ряда лидокаина [10].

В отличие от «классических» агонистов периферических ОР в клинических исследованиях тримебутин оказался наиболее эффективен при лечении абдоминальной боли и запора у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [14, 15]. В одном из первых клинических исследований с применением тримебутина К. Lüttecke была показана сфокусированность эффектов препарата на стресс-индуцированных нарушениях моторики и абдоминальной боли у пациентов с СРК [16, 17]. Несколько позднее М. Galeone и соавт. (1986) установили, что у пациентов с СРК прием 600–800 мг тримебутина внутрь увеличивает



А – ноцицептивные нейроны в интрамуральных нервных сплетениях стенки кишки. В – нейроны 2-го порядка. Нейроны 2-го порядка поднимаются к головному мозгу. С – ноцицептивный сигнал активирует центральную болевую матрицу путем ретрансляции через таламус (THAL) в соматосенсорную кору (SOM), миндалину (AMYG), островок (INS), префронтальную (PFC) и теменную (PAR) кору. D – нисходящее торможение болевого сигнала от подкорковых нейронов ядер IV желудочка.

Рис. 1. Ноцицептивные проводящие пути и место действия опиатов в терапии боли [4]



Рис. 2. Механизмы стрессорной индукции висцеральной гиперчувствительности [8]

Механизмы лечебного действия тримебутина [11–13]

- ✓ Оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через κ-, μ- и δ-опиатные рецепторы на миоцитах и в ганглиях энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов.
- ✓ Обладает неспецифическим сродством к периферическим δ-, μ- и κ-рецепторам, но не обладает селективностью ни к одному из трех типов рецепторов, благодаря чему может как усиливать, так и угнетать перистальтику ЖКТ в зависимости от предшествовавшей настройки рецепторов.
- ✓ Влияет на высвобождение кишечных пептидов: повышает уровень мотилина – стимулятора моторики и снижает уровень вазоактивного интестинального пептида – релаксанта гладких мышц ЖКТ.
- ✓ Ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III ММК и модулирует сократительную способность толстой кишки.
- ✓ Оказывает модулирующее влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от исходного состояния опиатных рецепторов.
- ✓ Препятствует активации двигательной активности ЖКТ в ответ на прием пищи.
- ✓ Оказывает стимулирующее действие на перистальтику ЖКТ.
- ✓ Усиливает моторику толстой кишки: увеличивает электрофизиологическую активность кишечника и достоверно ускоряет толстокишечный транзит (60 против 95 и 105 часов соответственно).
- ✓ Способен оказывать обезболивающий эффект посредством увеличения порога восприятия боли через ноцицептивные рецепторы афферентного пути задних рогов спинного мозга.
- ✓ Увеличивает порог реакции на растяжение просвета кишки – модулирует висцеральную чувствительность, уменьшает болевую перцепцию и модифицирует субъективное восприятие боли

пропульсивную перистальтику толстой кишки, нивелирует стихийные и вибрирующие сокращения – в целом нормализует моторику толстой кишки [18]. В другом исследовании того же периода S. Shannon и соавт. (1989) показали, что прием внутрь даже 200 мг тримебутина способен синхронизировать постпрандиальную двигательную активность сигмовидной кишки у пациентов с СРК с запорами, не влияя при этом на моторику ЖКТ у здоровых волонтеров [19]. J.C. Schang и соавт. (1993) также показали, что, уменьшая время кишечного транзита с 105 ± 9 до 60 ± 11 часов у пациентов с СРК, тримебутин не влияет на нормальную тощачковую и постпрандиальную моторику ЖКТ [20].

Влияние тримебутина на симптомы СРК по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) было впервые оценено в метаанализе Т. Rouyard и соавт. [21]. В метаанализе 26 РКИ была впервые показана большая эффективность и безопасность тримебутина при коррекции симптомов СРК в сравнении с дру-

гими спазмолитиками и плацебо. Таргетность тримебутина в отношении симптомов СРК, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, была показана в систематическом обзоре M. Delvaux и D. Wingate [1]. На основании анализа экспериментальных данных и 12 РКИ авторы продемонстрировали, что тримебутин эффективно купирует характерный для СРК болевой синдром и увеличивает порог болевой чувствительности, уменьшая висцеральную гиперчувствительность и позитивно модифицируя субъективное восприятие висцеральной боли. Позднее в ряде исследований было также показано, что одновременно с коррекцией симптомов СРК тримебутин положительно влияет на психологический статус пациентов, уменьшая их тревожность и негативную вовлеченность в свое заболевание [22].

В 2008 г. эффективность тримебутина при лечении функциональной абдоминальной боли и диспепсии была подтверждена в метаанализе 22 РКИ, посвященном применению спазмо-

литиков с различным механизмом действия, включившем 1778 пациентов с СРК [23]. У пациентов с СРК эффективность спазмолитиков как класса препаратов составила 53–61% и была выше, чем плацебо (31–41%). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9.

В 2009 г. эффективность тримебутина среди прочих спазмолитиков с разным механизмом действия (гиосцина, гиосциамина, отилония бромида, пинаверия бромида, альверина, мебеверина, пиренципина и некоторых других, не зарегистрированных в России) была проанализирована рабочей группой по изучению СРК [24]. В систематический обзор вошли 22 исследования, включившие 1778 пациентов. По данным экспертов, все спазмолитики, включая тримебутин, несмотря на некоторые неизбежные при изучении функциональных заболеваний методологические дефекты исследований, при лечении СРК оказались более эффективны, чем плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,81). В 2011 г. тримебутин был включен в Кохрейновский систематический обзор препаратов различной направленности действия, применяемых для лечения СРК. По данным L. Ruerpert и соавт., тримебутин является эффективным спазмолитиком для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [25].

L. Ruerpert и соавт. [25] анализировали влияние терапии на выраженность боли в животе при СРК (56 РКИ, 3725 пациентов). Они сравнивали эффективность плацебо, растительной клетчатки и псиллиума (12 исследований), четырех спазмолитиков (29 исследований) – дицикломина, мятного масла, пинаверина, тримебутина, двух антидепрессантов (15 исследований) – ингибиторов обратного захвата серотонина и амитриптилина. Исследователи пришли к выводу, что растительная клетчатка не влияет на выраженность абдоминальной боли при СРК. Спазмолитики эффективны у пациентов с болью в животе

при СРК. Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты также эффективны, но эффект зависит от индивидуальных характеристик пациентов. Соответственно в 2013 и 2015 гг. эффективность тримебутина продолжали исследовать в сравнении с наиболее широко применяемыми для лечения СРК спазмолитиками: пинавериумом (G.S. Karabulut и соавт., 2013) и мебеверин (M.Z. Rahman и соавт., 2015). По данным обоих РКИ, тримебутин не менее эффективно, чем пинаверия бромид и мебеверин, уменьшал абдоминальную боль и увеличивал частоту дефекаций у пациентов с СРК [26, 27]. В 2015 г. эти данные были подтверждены в обзоре Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении, где также было показано, что тримебутин более эффективно, чем оба указанных спазмолитика, улучшает качество жизни пациентов с СРК, особенно в детской популяции [28]. При этом терапия тримебутином была более безопасной – лишена неблагоприятных эффектов, характерных для спазмолитиков других классов: миорелаксантов, антихолинэргических средств и пинаверия бромида. Склонность этих агентов самостоятельно вызывать запор, частое головокружение, сухость во рту, паралич аккомодации, задержку мочи и возможную спутанность сознания у пожилых пациентов ограничивает их полезность в клинической практике [29]. Таким образом, уровень доказательности исследований, в которых подтверждалась эффективность тримебутина, соответствовал I категории, уровень практических рекомендаций – категории A [30].

Во многих исследованиях были показаны влияние тримебутина на моторику верхних отделов ЖКТ и его эффективность как спазмолитика и прокинетики при лечении ФД. В уже упомянутом «раннем» систематическом обзоре M. Delvaux и D. Wingate (1997) показали, что у пациентов с ФД курсовой прием тримебутина эффективно уменьшает общее время нахождения пищи в желудке [1]. По данным A. Aktas (1999), это происходит потому, что при ФД тримебутин существенно

сокращает лаг-период (VLAG) – время от начала поступления пищи в желудок до начала ее эвакуации и уменьшает объем удерживаемой в желудке пищи (R_{100} – процент от поступившего объема пищи, оставшегося в желудке через 100 минут) (табл. 1) [31].

Таким образом, тримебутин восстанавливает как нормальное время, через которое желудок должен начать эвакуацию пищи, так и нормальную продолжительность этого процесса посредством индукции III фазы ММК в тонкой кишке. Этот эффект не связан непосредственно с гиперацидностью в желудке и в полной мере сохраняется на фоне лечения ингибиторами протонной помпы [32]. По некоторым данным, тримебутин способен не менее эффективно стимулировать моторику выходного отдела желудка даже у коморбидных и тяжелобольных пожилых пациентов с гастропарезом на фоне цереброваскулярной патологии и сниженным уровнем сознания, а также способствовать разрешению послеоперационного пареза желудка и кишечника, гастропареза при инсулинзависимом сахарном диабете [33–35].

Метаанализ T. Niyama и соавт. (2007), посвященный оценке сравнительной эффективности прокинетиков как основного класса препаратов для лечения ФД, включил 27 плацебоконтролируемых РКИ с применением тримебутина и других прокинетиков (1844 пациента получали лечение, 1591 – плацебо). Метаанализ продемонстрировал эффективность даже краткосрочного (семь дней в дозе 600 мг) назна-

чения тримебутина для коррекции симптомов ФД [36].

В последнем метаанализе Y.J. Yang и соавт. (2017) также сравнивали эффективность различных прокинетиков при лечении ФД (25 РКИ, 4473 пациента). Тримебутин при курсовом назначении оказался вторым после метоклопрамида по интегральной эффективности в отношении симптомов ФД [37]. Терапевтическая эффективность тримебутина почти не отличалась от эффективности метоклопрамида (ОШ 1,32, 95% ДИ 0,27–6,06) и была выше эффективности мозаприда (ОШ 1,99, 95% ДИ 0,87–4,72), домперидона (ОШ 2,04, 95% ДИ 0,92–4,60) и итоприда (ОШ 2,79, 95% ДИ 1,29–6,21) (рис. 3, табл. 2).

Согласно выводам авторов, учитывая риск нежелательных явлений на фоне терапии метоклопрамидом или домперидоном, пациентам с ФД рекомендуется назначение коротких курсов этих препаратов или безопасная альтернатива – терапия тримебутином или мозапридом.

В большинстве РКИ с применением тримебутина подчеркивается наибольшая эффективность лечения у пациентов с изначально более выраженными симптомами и перекрестом симптомов функциональных заболеваний ЖКТ. Так, в популяции пациентов с сочетанием ФД и СРК, а также высокой частотой диарейного синдрома назначение тримебутина приводило к нормализации моторики толстой кишки, ускорению пропульсивной перистальтики и толстокишечного транзита (60 против 95 и 105 часов соответственно) за счет активизации

Таблица 1. Нормализация параметров опорожнения желудка под влиянием тримебутина у пациентов с ФД [41]

Показатели	Контроль	Неязвенная диспепсия		
		Нормальное опорожнение желудка	Аномальное опорожнение желудка	
			До лечения	После лечения
VLAG	15,7 ± 9,7	17,2 ± 6,4	28,7 ± 12,4	15,3 ± 7,0
TLAG	45,1 ± 16,1	47,3 ± 17,1	67,2 ± 18,6	40,6 ± 19,5
k	0,016 ± 0,005	0,018 ± 0,004	0,009 ± 0,003	0,018 ± 0,031
β	2,22 ± 0,67	2,28 ± 0,65	2,04 ± 0,66	1,71 ± 0,39
R_{100} (%)	37,5 ± 8,4	41,4 ± 9,6	63,7 ± 9,5	46,5 ± 7,8

Примечание. Данные представлены в виде средних ± SD (стандартное отклонение).

VLAG – период задержки, определяемый визуально; TLAG – период задержки, определяемый математическим уравнением; k – скорость опорожнения в мин⁻¹; β – исходная форма опорожняемой кривой; R_{100} – процент удержания пищи в течение 100 минут.

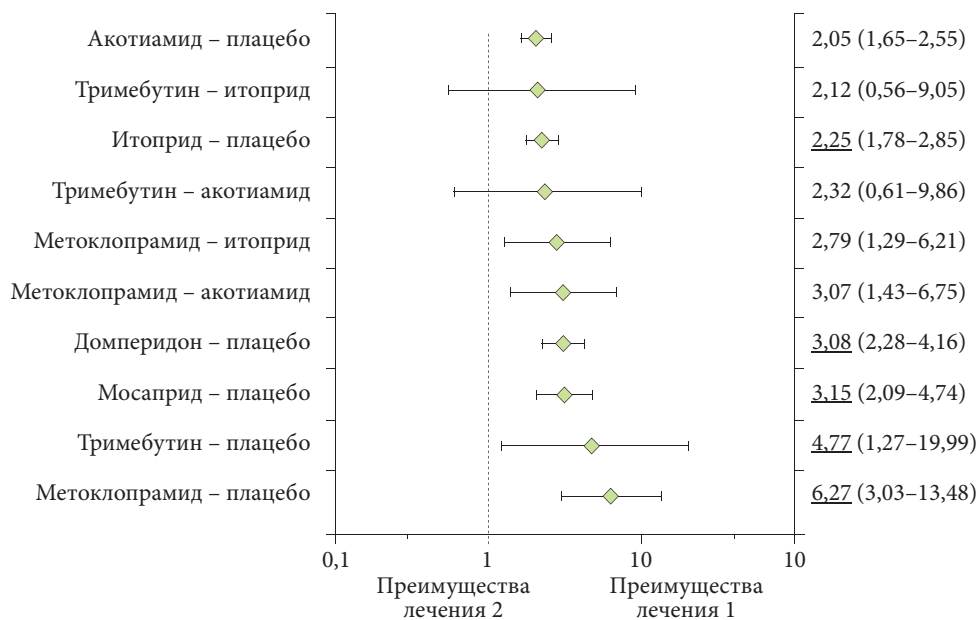


Рис. 3. Сравнительная эффективность прокинетики при лечении ФД

Таблица 2. Выраженность эффекта прокинетики

Прокинетик	Площадь под обобщенной кривой эффективности
Метоклопрамид	0,925
Тримебутин	0,745
Мозаприд	0,633
Домперидон	0,629
Итоприд	0,324
Акотиамид	0,243
Плацебо	0,002

электрофизиологической активности кишечника [38].

В России эффективность тримебутина у больных с ФД, СРК и пациентов с комбинацией ФД и СРК была подтверждена в наблюдательном исследовании (254 пациента, 30 – с СРК, 67 – с ФД, у 157 пациентов – сочетание СРК и ФД) [40]. Его целью было изучение практических алгоритмов фармакологического лечения и сравнительной эффективности регуляторов моторики и пробиотиков у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ (тримебутин в схемах лечения применялся в стандартной дозе при курсовом приеме). Тримебутин достоверно более эффективно уменьшал выраженность каждого симптома функционального расстройства в сравнении со схемами, в которые были включены

спазмолитики, за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал), в отношении этих симптомов эффективность тримебутина казалась сравнимой с таковой спазмолитиков (рис. 4).

В большинстве РКИ с применением тримебутина (за исключением исследований у пациентов отделений интенсивной терапии) проводилась оценка эффективности и безопасности курсового назначения препарата (две – четыре недели). Сравнительные эффекты курсового и краткосрочного (один – три дня) лечения тримебутина, авторы единодушно отмечают, что положительные свойства препарата в наибольшей мере проявляются не в первые дни, а после двух и более недель лечения [39]. С учетом активного пресистемного метаболизма тримебутина было высказано предположение, что при очень хорошей переносимости препарата увеличение разовой дозы тримебутина до 300 мг при сохранении суточной дозы 600 мг может привести к росту эффективности лечения при одновременном улучшении комплаентности больных, поскольку прием препарата будет сокращен до двух раз в день.

Исследование эффективности и безопасности назначения тримебутина 300 мг по одной таблетке два раза в день, суммарно 600 мг в день (Три-

медат® форте, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, АО «Валента Фарм», Россия) при курсовом (28 дней) лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями ЖКТ и/или желчевыводящих путей, было выполнено в ходе открытого многоцентрового проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности III фазы [40]. Эффективность и безопасность препарата Тримедат® форте сравнивали с тримебутином 200 мг производства Франции по одной таблетке три раза в день, суммарно 600 мг в день. Исследование проводилось в 2015–2016 гг. на базах 16 крупных гастроэнтерологических клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Рязани, Нижнего Новгорода, Уфы, Челябинска, Пятигорска и Реутова. В исследование вошли пациенты с хронической абдоминальной болью в сочетании хотя бы с одним из симптомов диспепсии – изжогой, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, поносом и верифицированным диагнозом одного из функциональных заболеваний ЖКТ (неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная тошнота/рвота, ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей). Среди пациентов было 56 мужчин (27%) и 151 женщина (73%) в возрасте $43,3 \pm 13,6$ года (от 18 до 69 лет). Эффективность лечения оценивали по частоте положительного ответа на лечение – определяли долю пациентов в группе с уменьшением жалоб более чем на 30% по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов к 29-му дню от начала лечения (первичная конечная точка), динамике изменения суммарного балла по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов к 7, 14, 21 и 29-му дню от начала лечения, динамике на фоне лечения баллов Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов по отдельным синдромам, динамике изменения качества жизни по опроснику SF-36 к 29-му дню от начала лечения (вторичные конечные точки) (табл. 3, 4, рис. 5, 6).

Качество жизни, оцененное по физическому и психологическому компонентам опросника SF-36, к 29-му дню от начала лечения улучшилось в среднем в 1,2 раза по сравнению

с исходным состоянием и также продемонстрировало не меньшую эффективность препарата Тримедат® форте и по сравнению с тримебутином 200 мг производства Франции по данному критерию.

Оценка влияния приема пищи на фармакокинетику препарата, проведенная у части пациентов в клиническом исследовании III фазы, показала, что прием препарата одновременно с высококалорийной пищей увеличивает биодоступность нортримебутина на 25,9% (отношение медиан AUC_{0-t}) по сравнению с приемом натощак.

Данными проведенного клинического исследования была подтверждена высокая эффективность новой лекарственной формы препарата Тримедат® форте в купировании абдоминальной боли и проявлений диспепсического синдрома. Уменьшение кратности приема препарата привело к росту приверженности пациентов к назначенному лечению. Таким образом, оказывая прокинетическое, спазмолитическое и обезболивающее действие, тримебутин занимает особое место в небогатом арсенале лекарственных препаратов для лечения функциональных заболеваний ЖКТ. Точка приложения тримебутина как периферического агониста ОР – разноуровневые афферентные нервные структуры ЖКТ. Взаимодействие тримебутина с ОР ЖКТ приводит:

- 1) к ингибированию высвобождения ацетилхолина из нейронов энтеральных сплетений и нейромодуляции активности ацетилхолина в отношении гладких мышц ЖКТ;
- 2) высвобождению эффектов эндогенных антихолинергических стресс-лимитирующих систем ЖКТ;
- 3) блокировке передачи болевых и неболевых стимулов в NMDA-синапсах нейронов задних спинномозговых ганглиев на вставочные нейроны, что уменьшает передачу патологических стимулов в ЦНС с последующим уменьшением эффекторного ответа;
- 4) увеличению толерантности к болевому и механическому стимулам – нивелированию висцеральной гиперчувствительности.

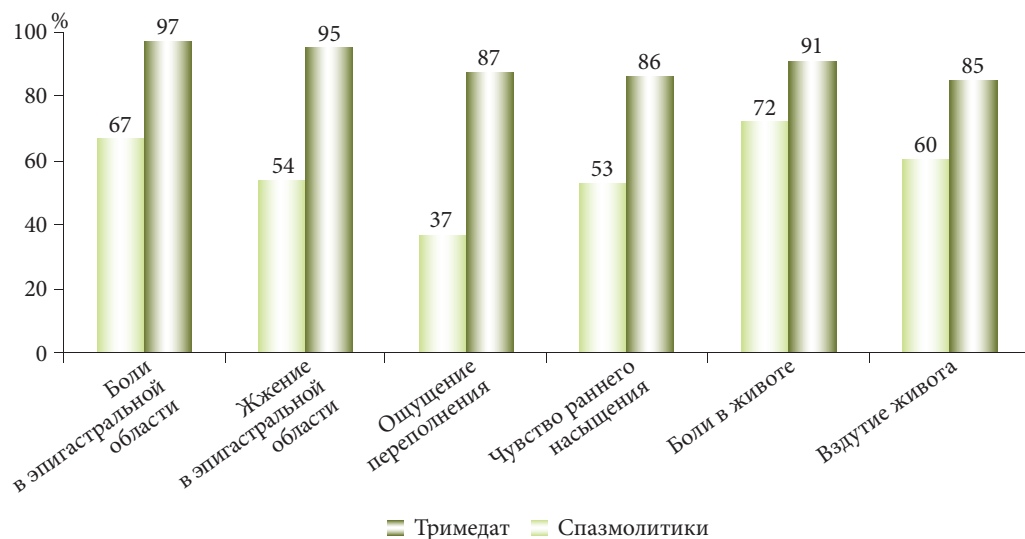


Рис. 4. Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, ФД, сочетание СРК и ФД) и влияние этих препаратов на основные симптомы функциональных расстройств (модифицировано по Ивашкин В.Т. и соавт., 2016)

В медицинской практике соотношение центрального и периферического эффектов в лекарственном действии тримебутина часто понимают упрощенно. В механизме действия тримебутина значительную роль играет именно взаимодействие с чувствительными нервными структурами, обладающими существенно большей концентрацией ОР, чем стенка ЖКТ. По данным экспериментальных исследований, в стенке тонкой кишки содержание ноцицептивных ОР (δ -ОР) в 15–20 раз меньше, чем в задних ганглиях спинного мозга, и в 100 раз меньше, чем в головном мозге [41]. Именно широта воздействия тримебутина на разноуровневые ОР, расположенные «ниже» головного мозга (препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер), позволяет оказывать устойчивое спазмолитическое и анальгетическое действие при функциональных заболеваниях ЖКТ, опосредованных патологией ЦНС и формированием висцеральной гиперчувствительности. По данным многочисленных РКИ, тримебутин оказывает модулирующее влияние на ЖКТ, незаметное при лечении заболеваний, основным звеном патогенеза которых служат висцеральная гиперчувствительность и высокий тонус гладкой мускулатуры у пациентов

Таблица 3. Доля пациентов со снижением выраженности боли/дискомфорта более чем на 30% к 29-му дню от начала лечения

Группа	Количество пациентов	
	n	%
Тримедат® форте	55	79,7
Тримебутин 200 мг	56	81,2

Таблица 4. Снижение степени выраженности боли/дискомфорта к 29-му дню от начала лечения

Группа	Количество пациентов, n	Снижение степени выраженности симптомов, %
Тримедат® форте	69	44,6
Тримебутин 200 мг	69	46,9

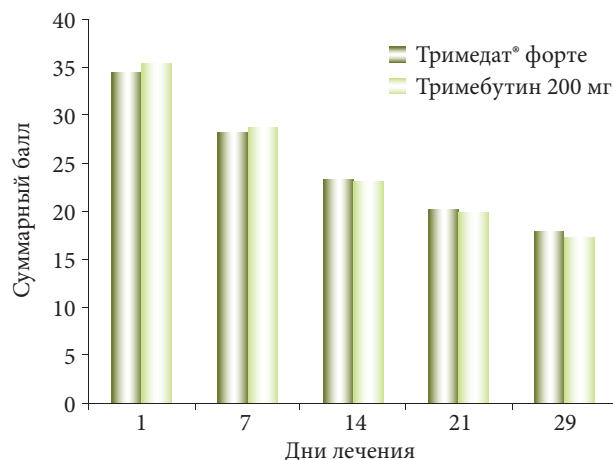


Рис. 5. Динамика изменения суммарного балла по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов

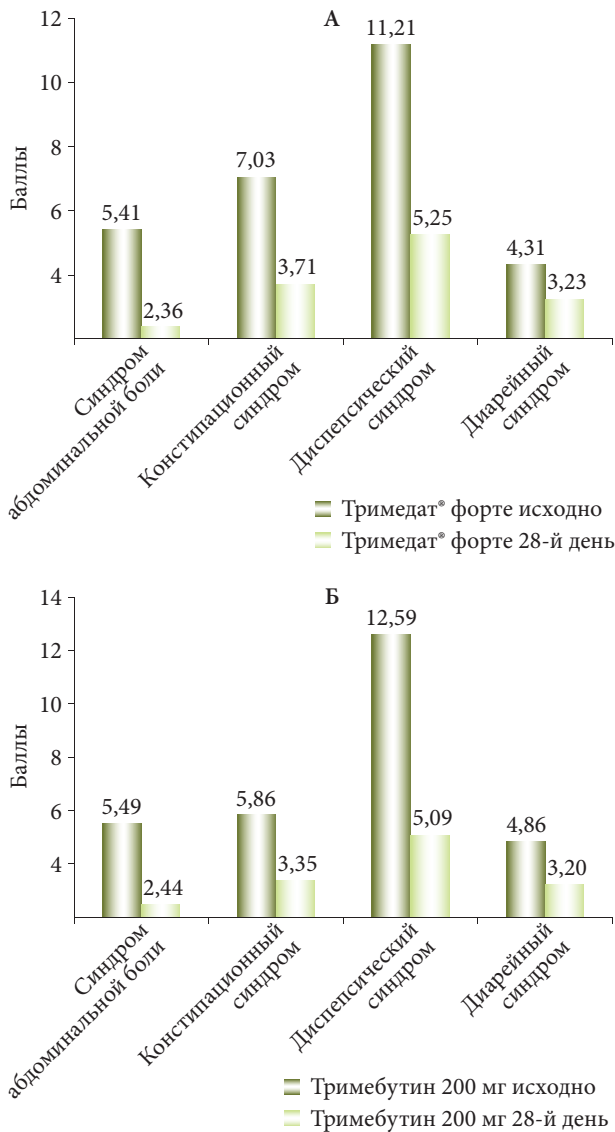


Рис. 6. Динамика изменения симптомов функциональных заболеваний в баллах по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов за время лечения Тримедатом форте (А) и тримебутином 200 мг (Б)

со стресс-индуцированной патологией: ФД, СРК с запором и смешанным вариантом СРК, хроническим идиопатическим запором. Модулирующее влияние тримебутина на моторику и тонус мышц ЖКТ – коррекция нарушенной моторики кишечника путем индукции регуляции спонтанной активности без влияния на нормальную моторику – обусловлено различной степенью стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ», а следовательно, и сенситизации ОР у различных пациентов с функциональными забо-

леваниями. В целом ряде клинических исследований убедительно показано, что эффект тримебутина, по крайней мере характер влияния на моторику ЖКТ, зависит от вектора ее предшествовавшего нарушения. Так, влияние тримебутина на характерную для СРК абдоминальную боль вследствие растяжения кишки на фоне гиперчувствительности будет тем более выражено, чем выше чувствительность нервной системы к боли и чем ниже ее толерантность к любым периферическим проприоцептивным импульсам, которые в норме не должны осознаваться ЦНС. По мнению ряда авторов, тримебутин эффективен при СРК с запором потому, что у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью имеют место адаптивная гиперреактивность периферических опиатергических структур, сенситизация и секреция новых ОР. Например, показано, что в кишечнике мышей экспериментальное воспаление и избыточный бактериальный рост стимулируют секрецию новых и увеличивают чувствительность μ -ОР [42]. Клинически это приводит к развитию нарушений функции ЖКТ, характерных для передозировки экзогенных опиатных анальгетиков: тошнота/рвота, анорексия, запор, чувство неполного опорожнения, вздутие живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, псевдообструкция кишечника [9, 10, 43]. Причем считается, что все указанные эффекты реализуются посредством активации как центральных, так и периферических μ -ОР, поскольку их почти полностью устраняет неселективный антагонист ОР налоксон [44]. У таких пациентов тримебутин (неселективный агонист периферических ОР) демонстрирует эффекты не столько агониста, сколько конкурентного антагониста ОР, минимизируя указанные симптомы. Напротив, тримебутин ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III ММК и модулирует сократительную способность толстой кишки. Вследствие гармонизации функций отдельных ОР тримебутин оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) влияние на то-

нус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния. Тримебутин ослабляет рефлексы, вызванные расширением просвета кишки, и таким образом может модулировать висцеральную чувствительность и оказывать антиноцицептивное действие у больных с СРК [45]. Гипотеза о том, что периферические антагонисты ОР могут регулировать спазм и запор вследствие повышенной экспрессии ОР и/или увеличения активности опиоидергической системы ЖКТ как при хроническом стрессе, так и при длительном приеме опиатных анальгетиков, стимулирует поиск новых опиоидергических молекул [43, 46]. В исследованиях нового селективного периферического антагониста к-ОР ЖКТ федотозина (fedotozine) были также продемонстрированы прокинетиические свойства и эффективность при лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [47]. Однако в отличие от тримебутина большинство известных сегодня селективных агонистов ОР ЖКТ (лоперамид и новые препараты – ракекадотрил, элюксадолил, асимодолин) демонстрируют противоположное тримебутину влияние на моторику и применяются для лечения острой и хронической диареи. При СРК с диареей селективные агонисты уменьшают моторику и секрецию ЖКТ, не блокируют висцеральную гиперчувствительность и практически не влияют на абдоминальную боль, ассоциированную с растяжением кишки [29, 44, 48]. В целом на фоне несколько разочаровывающих результатов клинических исследований с применением новых селективных периферических агонистов ОР и высокоселективных модуляторов разных классов серотониновых рецепторов прокинетиическое, спазмолитическое и обезболивающее лечебное действие тримебутина (Тримедат) является уникальным по критерию «эффективность/безопасность» и может быть рекомендовано как терапия первого ряда при абдоминальной боли, диспепсии и запоре у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [49, 50]. ●

ТРИМЕДАТ®

РИТМ
ПИЩЕВАРЕНИЯ,
КАК ПО НОТАМ



Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

- **Контроль спазма¹**

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

- **Контроль боли¹**

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

- **Контроль моторики²**

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)



РУ ЛСР-005534/07



РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.

Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³

Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели⁴

1. Яковенко Э. П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии//РМЖ (Русский медицинский журнал). -2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению //Доктор. Ру. – 2015. – №. 2-1. – С. 55-58.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®
4. Инструкция по медицинскому применению Тримедат® Форте

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.



Литература

1. *Delyvaux M., Wingate D.* Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* 1997. Vol. 25. № 5. P. 225–246.
2. *Тронская Н.С., Попова Т.С.* Механизм действия тримевутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 4. С. 294–297.
3. *Clemens C.H., Samsom M., Roelofs J.M. et al.* Association between pain episodes and high amplitude propagated pressure waves in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 8. P. 1838–1843.
4. *Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B.* Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 351. № 2. P. 327–335.
5. *Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X.* Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 39. P. 14126–14131.
6. *Fichna J., Storr M.A.* Brain-gut interactions in IBS // *Front. Pharmacol.* 2012. Vol. 3. ID127.
7. *Raskov H., Burcharth J., Pommergaard H.C., Rosenberg J.* Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis // *Gut Microbes.* 2016. Vol. 7. № 5. P. 365–383.
8. *Meerveld B.G., Johnson A.C.* Mechanisms of stress-induced visceral pain // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 7–18.
9. *DeHaven-Hudkins D.L., DeHaven R.N., Little P.J., Techner L.M.* The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 117. № 1. P. 162–187.
10. *Kurz A., Sessler D.* Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies // *Drugs.* 2003. Vol. 63. № 7. P. 649–671.
11. *Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И.* Синтетические пептиды как лекарственные вещества // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* М., 1986. С. 3–7.
12. *Булгаков С.А.* Синтетические опиоидные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988.
13. *Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al.* Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. № 6. P. 823–827.
14. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Современные возможности применения тримевутина в лечении хронической абдоминальной боли // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008. Т. 18. № 5. С. 12–16.
15. *Samilleri M., Ford A.C.* Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome // *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6. № 11.
16. *Lüttecke K.* A trial of trimebutine in spastic colon // *J. Int. Med. Res.* 1978. Vol. 6. № 2. P. 86–88.
17. *Lüttecke K.* A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome // *Curr. Med. Res. Opin.* 1980. Vol. 6. № 6. P. 437–443.
18. *Galeone M., Benazzi E., Bossi M. et al.* Clinical and instrumental evaluation by multiple colonic manometry of tiotropamide, trimebutine and octylonium bromide in irritable colon. II. Repeated oral administration // *Pharmatherapeutica.* 1986. Vol. 4. № 8. P. 496–509.
19. *Shannon S., Hollingsworth J., Cook J.J., Collins S.M.* Effects of trimebutine on postprandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome // *Gastrointestinal Motility.* 1989. Vol. 2. P. 9–14.
20. *Schang J.C., Devroede G., Pilote M.* Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection // *Dis. Colon. Rectum.* 1993. Vol. 36. № 4. P. 330–336.
21. *Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 8. № 5. P. 499–510.
22. *Dumitraşcu D.L., Stănculete M.* The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome // *Rom. J. Intern. Med.* 2006. Vol. 44. № 3. P. 273–280.
23. *Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al.* Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2008.
24. *Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al.; American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. Suppl. 1. P. S1–35.
25. *Ruepert L., Quarero A.O., de Wit N.J. et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 8. CD003460.
26. *Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E. et al.* The incidence of irritable bowel syndrome in children using the Rome III criteria and the effect of trimebutine treatment // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 19. № 1. P. 90–93.
27. *Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al.* Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // *Mymensingh. Med. J.* 2014. Vol. 23. № 1. P. 105–113.
28. *Trimebutine maleate and pinaverium bromide for irritable bowel syndrome: a review of the clinical effectiveness, safety and guidelines. Rapid response report: summery with critical appraisal: Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.*
29. *Lazaraki G., Chatzimavroudis G., Katsinelos P.* Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 27. P. 8867–8885.
30. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др.* Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 4. С. 7–14.



31. Aktas A., Caner B., Ozturk F. et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia // *Ann. Nucl. Med.* 1999. Vol. 13. № 4. P. 231–234.
32. Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. № 6. P. 823–827.
33. Inoue K., Kobatake K., Haruma K. et al. Gastric emptying in elderly patients with cerebral vascular diseases and the effect of trimebutine // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1993. Vol. 30. № 1. P. 41–45.
34. Stoppa R., Petit J. Results of the use of trimebutine in abdominal surgery // *J. Sci. Med. Lille.* 1972. Vol. 90. № 8. P. 319–320.
35. Тронская Н.С. Механизмы послеоперационных нарушенных моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2009.
36. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 304–310.
37. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis // *BMC Gastroenterology.* 2017. Vol. 17. ID83.
38. Zhong Y.O., Zhu J., Guo J.N. и др. Рандомизированное клиническое исследование методом «случай-контроль» при лечении тримебутина малеатом функциональной диспепсии, сопровождающейся синдромом раздраженного кишечника с диареей // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 4. С. 5.
39. Moshal M.G., Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon // *J. Int. Med. Res.* 1979. Vol. 7. № 3. P. 231–234.
40. Отчет «Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Тримедат® ретард (ОАО «Валента Фарм», Россия), Тримедат® (ОАО «Валента Фарм», Россия) и Дебридат (PFIZER HOLDING FRANCE, Франция) при симптоматическом лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями ЖКТ и/или желчевыводящих путей». М., 2016. 956 с.
41. Peng J., Sarkar S., Chang S.L. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR // *Drug Alcohol. Depend.* 2012. Vol. 124. № 3. P. 223–228.
42. Pol O., Alameda F., Puig M.M. Inflammation enhances mu-opioid receptor transcription and expression in mice intestine // *Mol. Pharmacol.* 2001. Vol. 60. № 5. P. 894–899.
43. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 361. № 1–3. P. 192–195.
44. Camilleri M. Alvimopan, a selective peripherally acting mu-opioid antagonist // *Neurogastroenterol. Motil.* 2005. Vol. 17. № 2. P. 157–165.
45. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // *Фарматека.* 2011. № 2. С. 26–31.
46. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Regulatory Peptides.* 2009. Vol. 155. № 1–3. P. 11–17.
47. Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // *Dig. Dis.* 2006. Vol. 24. № 1–2. P. 91–98.
48. Chen L., Ilham S.J., Feng B. Pharmacological approach for managing pain in irritable bowel syndrome: a review article // *Anesth. Pain Med.* 2017. Vol. 7. № 2. e42747.
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 1. С. 50–61.
50. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 2. С. 92–101.

Trimebutin – a Unique Spasmolytic and Prokinetic of Gastrointestinal Tract: Scientific Dossier and Clinical Studies

E.I. Vovk¹, Ch.S. Pavlov²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena Ivanovna Vovk, shurick046@yandex.ru

Treatment of the gastrointestinal tract functional diseases is an unsolved medical problem. To date, it has been proved that visceral hypersensitivity plays a significant role in the development of this pathology, which in many cases is formed under the influence of chronic stress and marks the dysfunction of physiological anti-stress systems, in particular – the opiate system. In this regard, the use of an opiate receptor agonist trimebutin for the treatment of functional diseases of the "balancing" motor regulator of the gastrointestinal tract is promising. Experimental and clinical studies allow us to consider trimebutin as a targeted drug for the correction of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. This review examines the mechanism of drug trimebutin action and its effectiveness as a unique prokinetic and spasmolytic in functional diseases of the gastrointestinal tract.

Key words: opiate receptors, stress-induced disorders, enteric nervous system, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, visceral hypersensitivity, trimebutin

гастроэнтерология



Силимарин и печень: в фокусе неалкогольная жировая болезнь печени

Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова, Ю.Г. Сандлер, Д.С. Бордин

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, evinn@mail.ru

*Расторопша пятнистая, или молочный чертополох (*Silybum marianum*), более двух тысячелетий применяется с лечебной целью. Плоды расторопши содержат силимарин (смесь флавоноидов силибинина, силидианина, силихристина). Основным флавоноидом, обладающим лечебными свойствами, является силибинин. В статье рассматриваются вопросы фармакокинетики и биодоступности силибинина, патогенетические механизмы его действия при заболеваниях печени (антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антифибротические), а также клинические перспективы применения при неалкогольной болезни печени. На основе анализа данных литературы сделан вывод о перспективности применения препаратов на основе силибинина и необходимости хорошо спланированных рандомизированных клинических испытаний, создания полной доказательной базы эффективности.*

Ключевые слова: силимарин, силибин, Легалон, болезни печени, оксидативный стресс, фиброз

Введение

Силимарин – это экстракт расторопши, растения, которое принадлежит к семейству сложноцветных *Asteraceae* и отличается от других видов чертополоха наличием белых пятен (прожилок) на крупных темно-зеленых листьях. В научных трактатах средневековья авторы образно сравнивали их с молоком деви Марии, отсюда и латинское название расторопши *Silybum marianum*. Существует множество синонимов расторопши: молочный чертополох (*Silybum marianum*), марьин татарник, та-

тарник серебристый, колючник, остро-пёстро.

Еще древние римляне располагали знаниями о свойствах расторопши и применяли ее для лечения заболеваний печени. Одним из первых упоминает об этом древнеримский писатель Плиний Старший (23–79 н.э.), автор «Естественной истории» – крупнейшего и всеобъемлющего сочинения, который писал, что сок этого растения, смешанный с медом, обладает желчегонным свойством. Исторические документы хранят сведения об использовании отвара плодов

расторопши древними греками. В I веке н.э. греческий эскулап и ботаник Педаний Диоскорид в своем трактате «*De materia medica*» отмечал пользу расторопши при многих заболеваниях, в том числе при укусах ядовитых змей. Расторопшу до наших дней широко используют в восточной медицине и гомеопатии [1–3].

В качестве официального лекарственного средства силимарин был разработан в Европе учеными Ф. Майером и О. Эйхлером. 1949 г. принято считать годом рождения силимарина в качестве лекарственного препарата с торговым названием Легалон [4].

Фармакокинетика, биодоступность, биотрансформация силимарина

Состав расторопши пятнистой был расшифрован в 1968 г. в институте фармацевтики в Мюнхене, где были идентифицированы флавонолигнаны, включающие силибинин, силихристин, силидианин, дегидросилибин, деоксисилицистин, деоксисилидианин, силандрин, силибин, силигермин и неосилигермин. Наиболее биологически активным считается силибин.

Силимарин – сухой стандартизированный экстракт семян расторопши, содержащий главным образом флавонолигнаны

(около 70–80%), а также полимерные и окисленные полифенольные соединения, состоящие из смеси флавоноидов. Как правило, плоды расторопши содержат 4–6% силимарина. Силимарин представляет собой комплекс по меньшей мере семи флавонолигнанов, которые являются наиболее распространенным классом соединений, присутствующих в экстракте расторопши. Относительное содержание каждого соединения может варьироваться в зависимости от источника материала, поставщика и процессов экстракции. Силибин составляет от 50 до 70% экстракта силимарина и может присутствовать в равных соотношениях в виде изосилибина – смеси двух диастереоизомерных соединений, изосилибина А и изосилибина В [5]. Концентрация силибина в основных фармацевтических продуктах, содержащих силимарин, в различных странах варьируется от 20 до 40% [6]. Из-за высокой гидрофобности и неионизируемой химической структуры силибин плохо растворим в воде, что приводит к низкой биодоступности [7].

В настоящее время в связи с изменением производственного процесса, использованием процесса совместной преципитации достигнуто значительное повышение биодоступности силимарина – до 84% (брендовый препарат Легалон). В результате силибинин при пероральном применении быстро растворяется, всасывается в кишечнике, через систему воротной вены поступает в печень и до 85% препарата распределяется в гепатоцитах в среднем в течение 45 минут.

В механизмах биотрансформации силибинина в печени условно выделяют две фазы:

- окисление с участием цитохромов P450 (CYP P450): 3A4, 2C9 и 2D6;
- глюкуронизация с активной секрецией метаболитов в желчь через каналикулярную мембрану гепатоцита.

Процессы глюкуронизации происходят:

- с участием гликопротеина Р (MDR1 multidrug resistance) – белка множественной лекарственной устойчивости, экспрессируемого геном ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) на каналикулярной мембране гепатоцита. Это мембранный гликопротеин-транспортер из семейства ABC-переносчиков, которые за счет энергии гидролиза АТФ участвуют в создании осмотического градиента желчных кислот, необходимого для движения воды и тока желчи, и выводят различные лекарственные препараты в эктоплазматическое пространство из цитоплазмы клетки;
- при участии Na⁺-зависимого транспортера конъюгированных с глицином или таурином желчных кислот – Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида (Na⁺-taurocholate cotransporter polypeptide – NTCP), который транспортирует лекарственные молекулы, ковалентно связанные с таурохолатом, экспрессируется исключительно в гепатоцитах и локализуется только на базолатеральной мембране [7, 8].

Концентрация силибинина в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Уровень силибинина в желчи достигает максимальных цифр в течение 2–9 часов, основная часть экскретируется с желчью на протяжении 24 часов [9–11]. От 3 до 8% препарата экскретируется с мочой [3].

Сформированные во второй фазе биотрансформации силибиновые глюкурониды транспортируются с током желчи в кишечник, обеспечивая энтерогепатическую циркуляцию [11, 12].

Фармакологические механизмы воздействия силимарина при болезнях печени

В настоящее время изучены и экспериментально доказаны множественные фармакологи-

ческие свойства силимарина, потенциально значимые для лечения болезней печени: антиоксидантные, антифибротические, регенеративные, желчегонные, гепатопротекторные, иммуностимулирующие и противовоспалительные.

Антиоксидантное действие силимарина

Антиоксидантные эффекты силибина хорошо известны. Силибин ингибирует образование радикалов, связывает некоторые разновидности реактивных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS), действуя как поглотитель, препятствует перекисному окислению липидов мембран и таким образом модулирует проницаемость мембран [13].

Новые технологии позволяют открыть ранее неизвестные механизмы биотрансформации уже хорошо известных лекарств. Сегодня полностью раскрыта роль митохондрий, являющихся основной базой окислительного метаболизма и главным сайтом реактивных форм кислорода, которые образуются во всех живых клетках, использующих кислород для дыхания. В результате сопряженного функционирования систем генерации ROS и антиокислительной защиты, а также мембранных систем транспорта различных типов окислителей и восстановителей в клетке устанавливается определенный окислительно-восстановительный баланс, или редокс-состояние. Организм человека обладает многоуровневой системой защиты от повреждающего действия окислителей. Поддержание этого гомеостаза является жизненно необходимым как для отдельных клеток, так и для организма в целом. Термин «окислительный стресс» используется для обозначения избыточного образования ROS в клетке. Высокие концентрации ROS являются патогенными и могут нанести серьезный ущерб мембранам клеток и ор-



ганелл, ДНК и белкам, вызывать сложные каскады внутриклеточных сигналов, приводящие к различным формам гибели клеток. Окислительный стресс описан при воспалении и фиброгенезе, в том числе индуцируемом железом при синдроме перегрузки [14].

Среди предложенных моделей окислительного стресса рассматривается неконтролируемое перекисное окисление липидов, которое может осуществлять связь между внутриклеточными реактивными формами кислорода и нарушением структуры мембраны митохондрий [15–18].

При развитии окислительного стресса в клетке возникает противодействие окислителем; восстановление гомеостаза происходит путем активации или торможения генов, кодирующих защитные ферменты, факторы транскрипции и структурные белки [19, 20]. В этой ситуации силибин фактически ингибирует образование супероксидных анион-радикалов и оксида азота (NO), увеличивает содержание АТФ за счет фосфорилирования АДФ, уменьшает содержание малондиальдегида и полностью купирует снижение глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [21–28].

Железохелатирующий эффект силимарина

Общепризнанным является представление о ведущей роли железа в индукции свободнорадикального окисления в клетках организма, в частности гепатоците. Впервые М. Vorsari и соавт. применили силибин в качестве нового железохелатирующего агента [29]. С тех пор исследования *in vitro* показали, что силибин обладает высоким сродством к Fe (III) при кислотном pH и образует комплекс «железо – силибин». В ряде публикаций, посвященных клиническим испытаниям, сообщалось о том, что силимарин и силибин могут действовать

как железохелатирующие агенты у пациентов с синдромом перегрузки железом, в частности при талассемии [30, 31]. Эти исследования показали, что лечение силимарином и силибином приводит к снижению содержания железа в организме и снижению уровня ферритина в сыворотке. Аналогичные данные получены М. Vares и соавт., которые показали, что применение внутрь силибина в течение 12 недель уменьшает запасы железа в организме у пациентов с хроническим гепатитом С [32]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы в клинических условиях выяснить роль силимарина в снижении перегрузки железом.

Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность силимарина

В дополнение к антиоксидантным воздействиям силимарин проявляет свойства иммуномодулятора. Получены данные о том, что силимарин обладает противовоспалительными свойствами и снижает активность аутоиммунных и иммунообусловленных заболеваний печени путем подавления окислительной иммунотоксичности и функции Т-лимфоцитов [33]. Противовоспалительное действие экстрактов силимарина наблюдалось в эксперименте на моделях заболеваний крыс/мышей, включавших холестатическое повреждение печени [34], при гепатотоксичности, вызванной CCl_4 [35], при стресс-индуцированном остром повреждении печени [36], на модели стеатогепатита [37], при лекарственном гепатите, индуцированном зидовудином/изо니아зидом [38], на модели стеатогепатита, вызванного диетой с метионином и холиновым дефицитом [39].

Иммуномодулирующее действие силимарина различается в зависимости от дозы и экспозиции. В качестве иммуномодулятора он ингибирует функцию Т-лимфоцитов при использо-

вании в низких дозах и стимулирует воспалительные процессы при назначении высоких доз. Силимарин также показал двойственность воздействия на пролиферацию и апоптоз различных клеток [40]. Ряд исследований продемонстрировал противовоспалительное действие силимарина, опосредованное подавлением высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), молекулы адгезии, а также ингибированием ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) [33, 41, 42].

Дальнейшее развитие представлений о механизмах влияния силимарина на клеточном и молекулярном уровнях было бы ценным для его применения в терапии иммуноиндуцированных заболеваний печени.

Антифибротические свойства силимарина

Фиброз печени как типовой патологический процесс определяет прогрессирование хронического диффузного заболевания печени вне зависимости от его этиологии. Воздействие на печень повреждающих факторов, включающих вирусы гепатита, метаболиты алкоголя, свободные радикалы кислорода, аутоиммунные факторы и др., приводит к активации звездчатых клеток печени, трансформация которых в миофибробласты является ключевым моментом в прогрессировании фиброза печени, который в исходе приводит к циррозу печени. Кроме того, цирроз является основным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [43].

Активированные звездчатые клетки, портальные фибробласты и миофибробласты костного мозга являются коллаген-продуцирующими клетками поврежденной печени, которые активируются по редокс-чувствительным внутриклеточным сигнальным путям цитокинами, такими как трансформирующий фактор роста бета-1

(TGF- β 1), ангиотензин II и лептин. Доказана обратимость распространённого фиброза печени у пациентов, что стимулирует разработку препаратов с антифибротической направленностью. В исследованиях последних лет демонстрируется способность антиоксидантов к ингибированию активации звездчатых клеток, гепатопротекции и сдерживанию экспериментального фиброза печени [44–46]. Исследования на животных моделях подтверждают, что на первых стадиях процесса фиброгенеза силимарин способен стимулировать апоптоз активированных звездчатых клеток и их трансформацию в фибробласты, ингибировать процессы фиброгенеза [35]. Механизм действия силимарина требует дальнейшего изучения. Было проведено множество исследований *in vitro* и на животных, демонстрирующих антиоксидантные, противовоспалительные и антифибротические свойства силимарина. В исследовании, использующем *in vitro* модель фиброгенеза печени человека, силибин продемонстрировал прямые и непрямые антифибротические свойства, снижая пролиферацию и миграцию клеток путем снижения TGF- β 1, индуцирующего синтез коллагена I типа *de novo* [48].

Клинические аспекты применения силимарина при неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время наиболее актуальным является применение силимарина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это связано с тем, что на сегодня НАЖБП является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени в мире [49]. Точные данные о заболеваемости НАЖБП не известны. Ее распространенность, по разным источникам, колеблется в пределах 20–30% в западных странах и 5–18% в странах Азии и с

течением времени экспонентно возрастает. В целом НАЖБП страдает около 25–30% от общей численности населения [50].

Термин НАЖБП включает в себя различные клинические формы и без лечения может эволюционировать от стеатоза к стеатогепатиту, фиброзу и циррозу печени. Считается, что в скором будущем НАЖБП будет самым распространенным заболеванием печени [51]. Уже сейчас НАЖБП является второй по частоте причиной развития ГЦК и трансплантации печени [52].

В связи с тем что этиотропная терапия НАЖБП до настоящего времени не разработана, остаются актуальными и по всему миру широко проводятся клинические исследования, нацеленные на разработку препаратов, действие которых направлено на сдерживание таких патогенетических процессов, как оксидативный стресс, прогрессирование иммунновоспалительных изменений, фиброз и синдром перегрузки железом, определяющих прогрессирование НАЖБП.

В силу сочетания выраженных антиоксидантных и антифибротических свойств рациональное применение силимарина при НАЖБП продолжает привлекать интерес исследователей. К настоящему времени накоплен значительный положительный опыт применения силимарина при НАЖБП [53–63].

Плацебоконтролируемое исследование Н. Solhi и соавт. с участием 33 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, получавших 210 мг силимарина ежедневно через восемь недель, продемонстрировало снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [56]. Имеются данные итальянских исследователей об эффективности сочетания силибина с витамином Е при лечении НАЖБП. Два рандомизированных исследования показали эффективность применения комплекса силибина,

фосфатидилхолина и витамина Е – улучшение биохимических показателей печеночного профиля, антропометрических параметров, показателей липидного и гликемического метаболизма и степени стеатоза печени по данным его ультразвуковой оценки [57]. Эти данные подтверждаются многоцентровым рандомизированным контролируемым клиническим испытанием С. Loguercio и соавт. (2012) [54].

В последнее время проведена оценка эффективности антиоксидантного комплекса, содержащего силимарин, в сочетании с персонализированной гипокалорийной средиземноморской диетой и влияния на стеатоз печени, а также антропометрические параметры у пациентов с НАЖБП и избыточным весом [64]. Пациенты были рандомизированы на три группы (А, В, С). Индивидуальная низкокалорийная средиземноморская диета была назначена пациентам групп А и В на шесть месяцев. Пациенты группы В помимо диеты получали две таблетки комплекса (состав одной таблетки – силимарин 120 мг, хлорогеновая кислота 7,5 мг, протопин 0,04 мг, L-метионин 150 мг и L-глутатион 10 мг) в течение шести месяцев. Пациенты группы С отказались от лечения.

Исследование показало, что диета изолированно или в сочетании с силимариновым антиоксидантным комплексом приводила к снижению степени стеатоза и эластичности печени по данным фиброэластометрии печени, значительным изменениям индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина и триглицеридов. Более того, у пациентов, получавших диету и комплекс, содержащий силимарин, было отмечено значительное снижение инсулинорезистентности [64].

S. Zhong и соавт. (2017) провели метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований, изучающих



НАЖБП, и пришли к выводу, что силимарин оказывает статистически значимое влияние на снижение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ. Результаты достоверно показали, что в группе пациентов, получавших силимарин, более значительно снижаются уровни АСТ и АЛТ, чем в контрольной группе (АСТ: MD = -6,57 Ед/л, 95% доверительный интервал (ДИ) от -10,03 до -3,12, $p = 0,0002$; АЛТ: MD = -9,16 Ед/л; 95% ДИ от -16,24 до -2,08, $p = 0,01$) [63]. Важно отметить, что по сравнению с предыдущими исследованиями все включенные испытания были высокого качества и соответствовали уровню доказательности 1.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании С.В. Kheong и соавт. (2017) исследовалось влияние силимарина на цитолитическую активность и фиброз печени у взрослых пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП. Группа пациентов из 99 человек была разделена на подгруппу лечения, в которой назначался силимарин по 700 мг три раза в день в течение 48 недель, и подгруппу плацебо. В подгруппе лечения было отмечено уменьшение фиброза гистологически и снижение жесткости печени при фибро-

эластометрии. Нежелательных явлений зарегистрировано не было [62]. Это первое исследование по применению силимарина для лечения НАЖБП, в котором были использованы парные биопсии печени и получено гистологическое подтверждение, согласующееся с результатами других предыдущих исследований о позитивном влиянии силимарина на течение НАЖБП. Применение рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического наблюдения исключает возможность искажений, связанных с модификацией образа жизни и другими возможными факторами, которые неустраимы в открытых и неконтролируемых исследованиях. Лечение силимарином в течение 48 недель не привело к абсолютному эффекту, но была установлена корреляция со значительным регрессом фиброза по сравнению с плацебо на основании морфологического исследования, что подтверждено измерениями жесткости печени с применением фиброэластометрии, а также другими неинвазивными методами. В этом исследовании не наблюдалось существенных различий в изменении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке между пациентами, получающими силимарин и плацебо, однако это не удивительно, так как во

многих исследованиях убедительно показано, что уровни аминотрансфераз в сыворотке крови не всегда коррелируют с тяжестью НАЖБП [65]. Рассматривается предположение о том, что, возможно, силимарин обладает преимущественно антифибротическими свойствами [62].

Заключение

Анализ эффективности применения силимарина по результатам клинических исследований с различным уровнем доказательной базы показал, что при болезнях печени, в частности при НАЖБП, очищенный стандартизированный силимарин (Легалон) демонстрирует противовоспалительный и антифибротический эффекты, является безопасным и хорошо переносимым.

Силимарин может быть рекомендован для сдерживания прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени. В целом клинические данные по использованию силимарина при НАЖБП вызывают большой интерес и представляют весьма обнадеживающими, но требуют дальнейшего подтверждения в тщательно спланированных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях. ●

Литература

1. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // *Ind. Med. Res.* 2006. Vol. 124. № 5. P. 491–504.
2. Schadewaldt H. The history of silymarin. Contribution to the history of liver therapy // *Med. Welt.* 1969. Vol. 20. № 15. P. 902–914.
3. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 93. № 2. P. 139–143.
4. Kuntz E. The role of the active agent silymarin in liver disease. Freiburg: Falk-Foundation, 1994. P. 75.
5. Kvasnicka F., Biba B., Sevcik R. et al. Analysis of the active components of silymarin // *J. Chromatogr. A.* 2003. Vol. 990. № 1–2. P. 239–245.
6. Polyak S.J., Morishima C., Lohmann V. et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 13. P. 5995–5999.
7. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) chemistry, bioavailability, and metabolism // *Molecules.* 2017. Vol. 22. № 11. P. 1942.
8. Wu J.W., Lin L.C., Tsai T.H. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics // *J. Ethnopharmacol.* 2009. Vol. 121. № 2. P. 185–193.
9. Barzaghi N., Crema F., Gatti G. et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects // *Eur. J. Drug Metab. Pharm.* 1990. Vol. 15. № 4. P. 333–338.
10. Javed S., Kohli K., Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin // *Alt. Med. Rev.* 2011. Vol. 16. № 3. P. 239–249.
11. Lorenz D., Lückner P.W., Mennicke W.H., Wetzelsberger N. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum

- and bile // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 6. № 10. P. 655–661.
12. Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al.; SyNCH Trial Group. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 434–449.
 13. Trouillas P., Marsal P., Svobodová A. et al. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2,3-dehydrosilybin flavonolignans: a joint experimental and theoretical study // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112. № 5. P. 1054–1063.
 14. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. Минск: БГУ, 2008. 155 с.
 15. Shi S., Xue F. Current antioxidant treatments in organ transplantation // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016.
 16. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C. et al. Oxidative stress and antioxidant defense // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 9–19.
 17. Girotti A.W. Mechanisms of lipid peroxidation // *J. Free Radic. Biol. Med.* 1985. Vol. 1. № 2. P. 87–95.
 18. Jaeschke H., Lemasters J.J. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury // *Gastroenterol.* 2003. Vol. 125. № 4. P. 1246–1257.
 19. Dalton T.P., Shertzer H.G., Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999. Vol. 39. P. 67–101.
 20. Scandalios J.G. Genomic responses to oxidative stress // *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine.* 2nd ed. / Ed. by R.A. Meyers. Vol. 5. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2004. P. 489–512.
 21. Dehmlow C., Erhard J., de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin // *Hepatol.* 1996. Vol. 23. № 4. P. 749–754.
 22. Rolo A.P., Oliveira P.J., Moreno A.J., Palmeira C.M. Protection against post-ischemic mitochondrial injury in rat liver by silymarin or TUDC // *Hepatol. Res.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 217–224.
 23. Comoglio A., Tomasi A., Malandrino S. et al. Scavenging effect of silipide, a new silybin-phospholipid complex, on ethanol-derived free radicals // *Biochem. Pharmacol.* 1995. Vol. 50. № 8. P. 1313–1316.
 24. Carini R., Comoglio A., Albano E., Poli G. Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model. Protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016 // *Biochem. Pharmacol.* 1992. Vol. 43. № 10. P. 2111–2115.
 25. Ligeret H., Brault A., Vallerand D. et al. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury // *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 115. № 3. P. 507–514.
 26. Bosisio E., Benelli C., Pirola O. Effect of the flavanolignans of *Silybum marianum* L. on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes // *Pharmacol. Res.* 1992. Vol. 25. P. 147–154.
 27. Fu H., Katsumura Y., Lin M. et al. Fast repair activities towards dGMP hydroxyl radical adducts by silybin and its analogues // *J. Radiat. Res.* 2008. Vol. 49. № 6. P. 609–614.
 28. Täger M., Dietzmann J., Thiel U. et al. Restoration of the cellular thiol status of peritoneal macrophages from CAPD patients by the flavonoids silibinin and silymarin // *Free Radic. Res.* 2001. Vol. 34. № 2. P. 137–151.
 29. Borsari M., Gabbi C., Ghelfi F. et al. Silybin, a new iron-chelating agent // *J. Inorg. Biochem.* 2001. Vol. 85. № 2–3. P. 123–129.
 30. Gharagozloo M., Karimi M., Amirghofran Z. Immunomodulatory effects of silymarin in patients with β -thalassemia major // *Int. Immunopharmacol.* 2013. Vol. 16. № 2. P. 243–247.
 31. Hagag A., Elfaragy M., Elrifayy S., Abd El-Lateef A. Therapeutic value of combined therapy with deferiprone and silymarin as iron chelators in Egyptian children with beta thalassemia major // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2015. Vol. 15. № 3. P. 189–195.
 32. Bares M., Berger J., Nelson J.E. et al. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. № 8. P. 937–944.
 33. Esmaeil N., Anaraki S.B., Gharagozloo M., Moayedi B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks // *Int. Immunopharmacol.* 2017. Vol. 50. P. 194–201.
 34. Alaca N., Özbeyli D., Uslu S. et al. Treatment with milk thistle extract (*Silybum marianum*), ursodeoxycholic acid, or their combination attenuates cholestatic liver injury in rats: Role of the hepatic stem cells // *Turk. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 28. № 6. P. 476–484.
 35. Clichici S., Olteanu D., Filip A. et al. Beneficial effects of silymarin after the discontinuation of CCl₄-induced liver fibrosis // *J. Med. Food.* 2016. Vol. 19. № 8. P. 789–797.
 36. Kim S.H., Oh D.S., Oh J.Y. et al. Silymarin prevents restraint stress-induced acute liver injury by ameliorating oxidative stress and reducing inflammatory response // *Molecules.* 2016. Vol. 21. № 4. P. 443.
 37. Pais P., D'Amato M. In vivo efficacy study of milk thistle extract (ETHIS-094™) in STAM™ model of nonalcoholic steatohepatitis // *Drugs R. D.* 2014. Vol. 14. № 4. P. 291–299.
 38. Raghu R., Karthikeyan S. Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 46. P. 217–226.
 39. Aghazadeh S., Amini R., Yazdanparast R., Ghaffari S.H. Antiapoptotic and antiinflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2011. Vol. 63. № 6. P. 569–574.
 40. Milić N., Milosević N., Suvajdzić L. et al. New therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum*) // *Nat. Prod. Commun.* 2013. Vol. 8. № 12. P. 1801–1810.
 41. Altaei T. Protective effect of silymarin during coronary artery bypass grafting surgery // *Exp. Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 17. № 1. P. 34–38.
 42. Kang J.S., Park S.K., Yang K.H. et al. Silymarin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells // *FEBS Letters.* 2003. Vol. 550. № 1–3. P. 89–93.
 43. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9615. P. 838–851.



44. *Bataller R., Brenner D.A.* Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 209–218.
45. *Hayashi H., Sakai T.* Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 300. № 5. P. G729–738.
46. *Xu J., Liu X., Koyama Y. et al.* The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies // *Front Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 167.
47. *Loguercio C., Festi D.* Silybin and the liver: from basic research to clinical practice // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 18. P. 2288–2301.
48. *Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. et al.* Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. № 6. P. 1102–1111.
49. *Araújo A.R., Rosso N., Bedogni G. et al.* Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: What we need in the future // *Liver Int.* 2018. Vol. 38. Suppl. 1. P. 47–51.
50. *Masarone M., Rosato V., Dallio M. et al.* Epidemiology and natural history of alcoholic liver disease // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2016. Vol. 11. № 3. P. 167–174.
51. *Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatol.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
52. *Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 // *Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 1723–1730.
53. *Hajiaghahammadi A.A., Ziaee A., Oveisi S., Masroor H.* Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled pilot study // *Hepat. Mon.* 2012. Vol. 12. № 8. e6099.
54. *Loguercio C., Andreone P., Brisc C. et al.* Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. Vol. 52. № 9. P. 1658–1665.
55. *Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R. et al.* Silymarin in non alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 109–113.
56. *Solhi H., Ghahremani R., Kazemifa A.M., Hoseini Yazdi Z.* Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial // *Caspian J. Intern. Med.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 9–12.
57. *Abenavoli L., Greco M., Nazionale I. et al.* Effects of mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 9. № 4. P. 519–527.
58. *Aller R., Izaola O., Gomez S. et al.* Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 16. P. 3118–3124.
59. *Cui C.X., Deng J.N., Yan L. et al.* Silibinin capsules improves high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation // *J. Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 208. P. 24–35.
60. *Federico A., Conti V., Russomanno G. et al.* A long-term treatment with silybin in patients with non-alcoholic steatohepatitis stimulates catalase activity in human endothelial cells // *In Vivo.* 2017. Vol. 31. № 4. P. 609–618.
61. *Marcolino Assis-Junior E., Melo A.T., Pereira V.B.M. et al.* Dual effect of silymarin on experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by irinotecan // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017. Vol. 327. P. 71–79.
62. *Wah Kheong C., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S.* A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 12. P. 1940–1949.
63. *Zhong S., Fan Y., Yan Q. et al.* The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials // *Medicine.* 2017. Vol. 96. e9061.
64. *Abenavoli L., Greco M., Milic N. et al.* Effect of Mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized study // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 8. E870.
65. *Wong V.W., Wong G.L., Tsang S.W. et al.* Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 4. P. 387–396.

Silymarin and Liver: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Focus

E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaymenova, Yu.G. Sandler, D.S. Bordin
A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific and Practical*

Contact person: Elena Vladimirovna Vinnitskaya, evinn@mail.ru

Milk thistle or Mary thistle (Silybum marianum) has been used for more than 2 millennia for therapeutic purposes. Thistle fruits contain silymarin (a mixture of flavonoids – silibinin, silidianin, silichristin). Silibinin is the main flavonoid with healing properties. The article deals with the pharmacokinetics and bioavailability of silibinin, the pathogenetic mechanisms of action in liver diseases (antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulating, antifibrotic), as well as the clinical prospects for use in non-alcoholic liver disease. Based on the analysis of literature data, a conclusion was drawn on the promising use of silibinin-based drugs and the need for well-designed randomized clinical trials, the creation of a complete evidence base of effectiveness.

Key words: silymarin, silybin, Legalon, liver disease, oxidative stress, fibrosis

3–4 декабря 2018 года



Медицина и качество

XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

Место проведения:
Москва, площадь Европы, 2,
«Бизнес Центр
в Славянской» («Рэдиссон
Славянская» гостиница
и деловой центр)



Научный руководитель конференции
«Медицина и качество – 2018»,
руководитель Росздравнадзора

Мурашко М.А.

Подробная
информация
на сайтах
mediexpo.ru
mk.mediexpo.ru



Ежегодная федеральная встреча глав департаментов и министров здравоохранения субъектов Российской Федерации, организованная в конструктивном формате конференции и ориентированная на подведение итогов отечественной системы здравоохранения. Вопросы качества и безопасности медицинской деятельности, перспективы работы медицинских организаций в области качества звучат в острых дискуссиях и многосторонних диалогах с первыми лицами системы российского здравоохранения, руководителями государственных и частных медицинских учреждений, управлений, комитетов и ведомств, фармацевтических компаний и медицинской науки со всех субъектов страны.

XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина и качество – 2018» внесена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018 год.

Заявка по учебному мероприятию по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО) установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

По вопросам
научной программы
конференции
E-mail: obr@cmkee.ru
Тел./факс.: +7 (495) 698-42-09

Руководитель проекта
(по вопросам участия в экспозиции
и спонсорской поддержке)
Светлана Ранская
E-mail: svetlana@mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников
Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб.
111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
E-mail: hotel@medievent.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб.
119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02



Аутоиммунный гепатит: диагностика и лечение

В.В. Скворцов, А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Приведены классификация, современная диагностика и основные направления в лечении аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, люпоидный гепатит, кортикостероиды, преднизолон, азатиоприн, будесонид

Первое описание аутоиммунного гепатита (АИГ) принадлежит шведскому врачу Яну Вальденстрему (1950). В 1956 г. Дж. Маккей впервые предложил термин «люпоидный гепатит», так как при этом заболевании у больных в крови нередко определялись волчаночные клетки. Только в 1993 г. Международной группой по изучению болезней печени был предложен термин «аутоиммунный гепатит», а также сформулированы критерии установления диагноза [1, 2].

До сих пор окончательно не установлена непосредственная причина возникновения и развития этого заболевания. Поэтому понятие «аутоиммунный» отражает не этиологию, а патогенез болезни. Считается, что ключевая роль в патогенезе АИГ принадлежит нарушению иммунорегуляции [3].

Эпидемиология

Хотя аутоиммунный гепатит является редким заболеванием, среди всех аутоиммунных заболеваний печени он считается наиболее хорошо изученным. Частота АИГ в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100 тыс. населения в год, а распространенность колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100 тыс. населения. Частота аутоиммунного гепатита в Японии намного ниже, чем в Европе, и составляет всего лишь 0,01–0,08 на 100 тыс. населения в год [4]. По данным клинических рекомендаций по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита, в РФ количество этих пациентов, по приблизительным подсчетам, составляет 10–20 тыс. [5].

Болеют преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12). Заболевание чаще развивается в возрасте от 15

до 24 лет, второй пик заболеваемости отмечается в возрастной период от 45 до 55 лет. На долю АИГ приходится 2–6% всех трансплантаций печени [4, 5].

Этиология и патогенез

Пусковой фактор АИГ до сих пор окончательно не установлен. В качестве возможных этиологических факторов обсуждается роль вирусной инфекции (вирусов гепатита А, В, D и С, Е, вируса простого герпеса 1-го типа, кори, вируса Эпштейна – Барр (EBV), ВИЧ, ретровирусов), реактивных метаболитов лекарственных препаратов, экзогенных веществ, наследственной предрасположенности [4].

Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС; HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах. С предрасположенностью к АИГ ассоциированы все аллели HLA DR3. Так, у лиц, гомозиготных по DR3*0101, относительный риск заболеваемости АИГ 1-го типа составляет от 4,2 до 14,7%. Аллели A1, B8 и DR3 часто наследуются вместе вследствие неравновесного сцепления. Для HLA DR3-позитивных больных характерны ранний дебют и агрессивное течение заболева-



ния, а также частые рецидивы при снижении дозы или отмене кортикостероидов [4, 6].

Другим часто встречающимся при АИГ антигеном оказывается HLA DR4, более распространенный в Японии и странах Юго-Восточной Азии [4].

Роль вирусов гепатита и других гепатотропных вирусов как триггерных факторов в развитии АИГ заключается в следующем:

- вирусы могут индуцировать аутоиммунитет посредством высвобождения цитокинов, которые активируют аутореактивные Т-клетки и модифицируют процессинг и презентацию собственного антигена;
- вирусы могут активировать аутореактивные Т-клетки путем молекулярной мимикрии (сходство структур нормальных белков и белков вируса) собственных антигенов или путем суперантигенной стимуляции значительной части Т-клеток, которые включают аутореактивные иммуноциты.

У ряда больных АИГ (4%) имеются серологические маркеры HBV-инфекции.

Реактивные метаболиты лекарственных средств могут инициировать иммунопатологические реакции. Установлено, что биохимические, иммуносерологические и гистологические изменения печени, неотличимые от таковых при спорадическом АИГ, могут вызвать оксифенизатин, метилдопа, нитрофурантоин, миноциклин, диклофенак, пемолин, пропилтиоурацил, тиэниловая кислота (АИГ 2-го типа). Другие препараты (сульфаниламиды, изониазид) могут индуцировать гистологические изменения печени, наблюдаемые при АИГ, которые не сопровождаются характерными иммуносерологическими признаками [7, 8].

Современные представления о патогенезе АИГ предусматривают взаимодействие факторов окружающей среды, нару-

шения механизмов иммунной толерантности и генетической предрасположенности. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в печени [4].

Классификация

Выделяют три типа АИГ соответственно профилям выявляемых аутоантител:

- **АИГ типа 1**, характеризующийся циркуляцией антинуклеарных (ANA) аутоантител у 70–80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) – у 50–70%, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (p-ANCA). Может развиваться в любом возрасте, однако типичны характерные возрастные пики (10–20 лет и постменопаузальный период). У 43% пациентов в отсутствие патогенетического лечения цирроз формируется в течение трех лет. У большинства больных этой группы отмечается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров [1, 4];
- **АИГ типа 2** с антителами к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM-1), определяемыми у 100% больных, иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-1). Данный тип АИГ наблюдается существенно реже (10–15% больных) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за трехлетний период формируется в два раза чаще, чем при АИГ типа 1, что определяет худший прогноз. Тип 2 более резистентен к медикаментозной иммуносупрессии, а отмена препаратов обычно ведет к рецидиву заболевания [1, 4];

Для вирусных гепатитов характерен аутоиммунный компонент, поэтому необходимо дифференцировать истинный АИГ и вирус-ассоциированную аутоиммунную реакцию при вирусном гепатите. Их разграничение важно по причине принципиально разных подходов к терапии: назначение противовирусных препаратов при вирусном гепатите с продукцией аутоантител и иммуносупрессоров – при истинном АИГ

- **АИГ типа 3** с антителами к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) и печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Последний тип выделяется не всеми авторами; многими он рассматривается как подтип АИГ-1, учитывая одинаковое клиническое течение и частое (до 74%) выявление соответствующих серологических маркеров (ANA и SMA). Клинические характеристики данного типа гепатита недостаточно изучены [4].

Клиника

Хронический АИГ может в течение нескольких месяцев или лет оставаться бессимптомным до того момента, когда проявится желтуха и можно будет поставить точный диагноз. Выделяют два варианта начала заболевания [3]:

- 1) заболевание начинается как острый вирусный гепатит: появляется слабость, отсутствует аппетит, моча темнеет, возникает желтуха с выраженной гипербилирубинемией, а также высоким уровнем aminotransferаз в крови;
- 2) второй вариант начала АИГ характеризуется преобладанием внепеченочных проявлений и повышением температуры, что приводит к неверному диагнозу системной



Балльная система диагностики АИГ

Параметры	Баллы
1. Пол: ■ женский ■ мужской	+2 0
2. Соотношение активности ЩФ и АЛТ: ■ > 3 ■ < 3	-2 +2
3. Концентрация гамма-глобулинов или IgG: ■ выше нормы более чем в 2 раза ■ выше нормы в 1,5–2 раза ■ выше нормы до полутора раз ■ ниже нормы	+3 +2 +1 0
4. Титр ANA, SMA или анти-LKM-1: ■ 1:80 ■ 1:80 ■ 1:40 ■ < 1:40	+3 +2 +1 0
5. Наличие АМА: ■ да ■ нет	-2 0
6. Наличие HBsAg, анти-HAV IgM	-3
7. Наличие HCV РНК или других гепатотропных вирусов	-3
8. Наличие анти-HCV по данным рекомбинантного иммуноблоттинга	-2
9. Все указанные анализы (6, 7, 8) негативные	+3
10. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	+1
11. Применение гепатотоксичных препаратов: ■ да ■ нет	-2 +1
12. Гемотрансфузии в анамнезе: ■ да ■ нет	-2 +1
13. Употребление алкоголя: ■ мужчины < 35 г, женщины < 25 г в день ■ мужчины 35–50 г, женщины 25–40 г в день ■ мужчины 50–80 г, женщины 40–60 г в день ■ мужчины > 80 г, женщины > 60 г в день	+2 0 -1 -2
14. Гистологические признаки: ■ лобулярный гепатит + мостовидные некрозы ■ только ступенчатые некрозы ■ розетки ■ плазматические клетки ■ поражение желчных протоков ■ другие этиологические признаки	+3 +2 +1 +1 -1 -3
15. Наличие антигенов HLA B8-DR3 или DR4	+1
16. Ответ на лечение кортикостероидами: ■ полный ■ частичный ■ отсутствие ■ обострение	+2 0 -2 -3
Сумма баллов, определяющая диагноз:	
До лечения: ■ определенный ■ вероятный	> 15 10–15
После лечения: ■ определенный ■ вероятный	> 17 12–17

красной волчанки, сепсиса, ревматизма или ревматоидного артрита.

АИГ наиболее часто проявляется неспецифическими симптомами и характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого, иногда фульминантного гепатита с наличием или отсутствием внепеченочных признаков [4].

Ведущими клиническими признаками АИГ служат необратимый характер течения процесса (самопрогрессирование), уплотнение печени, неровность ее поверхности (бугристость), наличие факторов риска (вирусный гепатит, реципиенты крови, оперативные вмешательства, злоупотребление алкоголем, вирусоносительство HBs-антигена), поздняя симптоматика цирроза печени (телеангиэктазии, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, исчерченность ногтей, «барабанные палочки», геморрагический диатез, темно-серый цвет кожных покровов, эндокринопатии). Для хронического АИГ характерно прогрессирующее непрерывное или часто рецидивирующее течение в течение ряда лет с короткими светлыми промежутками продолжительностью до месяца. Обострения проявляются повторными эпизодами невыраженной желтухи, увеличением печени и/или неспецифическими синдромами, такими как:

- гепатомегалия – характеризуется постоянством, печень выступает на 5–7 см из-под реберной дуги, уплотнена, край заострен, болезненная при пальпации;
- спленомегалия – находится в прямой зависимости от степени активности гепатита;
- активность гепатита – проявляется степенью выраженности синдрома цитолиза – повышением активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) в 5–10 раз, монофос-

фатальдолазы, лактатдегидрогеназы;

- синдромом холестаза – желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови;
- астеновегетативный синдром – слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нервозность, ипохондрия, похудение;
- болевой синдром – постоянные, ноющие боли, усиливающиеся после физической нагрузки, или чувство тяжести и переполнения в области правого подреберья;
- диспепсический синдром;
- синдром малой печеночной недостаточности – сонливость, кровоточивость;
- синдром внепеченочных проявлений – артралгии, миалгии, повышение температуры, увеличение лимфоузлов, аменорея, снижение либидо, гинекомастия, сосудистые звездочки, «печеночные ладони», синдром Шегрена, сухость кожных покровов, серозиты, плевриты, вторичный гиперальдостеронизм, гидроперикард, сухой перикард, эксудативный плеврит, «печеночный диабет», интерстициальный нефрит [4, 8, 9].

Диагностика

Диагноз АИГ устанавливается при отсутствии в анамнезе гемотрансфузий, приема гепатотоксических медикаментов, злоупотребления алкоголем, при уровнях гамма-глобулинов и иммуноглобулина (Ig) G, более чем в 1,5 раза превышающих нормальные значения, при титрах ANA, SMA, LKM выше 1:88 для взрослых. Значительно и в большей степени повышается активность АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов, IgG по сравнению с ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазой на фоне характерных для заболевания аллелей HLA B8 и DR3 у большинства больных (80%). Диагноз АИГ может быть установлен только после исключе-



ния более распространенных заболеваний печени. Вместе с тем в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации указано, что АИГ следует включать в круг дифференциального диагноза в случаях любого гепатита неуточненной этиологии, а также известной этиологии при атипичном течении, принимая во внимание возможность развития перекрестных синдромов [2, 4, 7, 10].

Международной группой по изучению АИГ предложена балльная система диагностики данного заболевания (таблица) [7, 11].

Методы визуальной диагностики, такие как ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, не играют существенной роли в диагностике АИГ. Однако они позволяют исключить злокачественные опухоли печени (правда, редко встречающиеся у больных АИГ) и установить, прогрессирует ли аутоиммунный гепатит (с исходом в цирроз печени) [5, 11].

Пункционная биопсия печени и гистологические исследования

Морфологическое исследование ткани печени не обязательно для подтверждения диагноза, но дает значимую дополнительную информацию. Характерными (но не патогномичными) гистологическими признаками служат инфильтрация портальных и перипортальных зон Т-лимфоцитами и плазматическими клетками, перипортальный гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами. Приблизительно в 1/3 случаев воспалительные изменения затрагивают желчные протоки [4, 8]. В большинстве случаев это приводит к нарушению дольковой структуры печени, избыточному фиброгенезу и формированию цирроза печени. Цирроз обычно имеет черты макронодулярного и формируется на фоне незатухающей активности патологического процесса. Изме-

нения гепатоцитов представлены гидропической, реже жировой дистрофией [4, 11].

Дифференциальный диагноз

Следует помнить, что для вирусных гепатитов также характерен аутоиммунный компонент, поэтому очень важно дифференцировать истинный АИГ и вирус-ассоциированную аутоиммунную реакцию при вирусном гепатите [1].

С этой целью исследуют серологические маркеры гепатотропных вирусов: HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, нуклеиновые кислоты вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса. Необходимо отметить, что исследование антител к вирусу гепатита С должно осуществляться с помощью иммуноферментного анализа как минимум второго поколения, желателно с последующим подтверждением результатов рекомбинантным иммуноблоттингом. Данное требование обусловлено высокой вероятностью получения ложноположительного результата анализа на анти-HCV при применении иммуноферментной системы первого поколения, особенно у больных с выраженной гипергаммаглобулинемией [7, 9, 10].

Разграничение вирусного гепатита с продукцией аутоантител и истинного АИГ важно по причине принципиально разных подходов к терапии: назначение противовирусных препаратов в первом случае и иммуносупрессоров – во втором [8].

Лечение

Традиционно для лечения АИГ в течение уже многих десятилетий используются глюкокортикостероиды (ГКС) в виде монотерапии или их сочетание с цитостатиками – азатиоприном, 6-меркаптопурином в течение длительного времени, а при необходимости и пожизненно. При применении противовоспалительной иммуносупрессивной терапии как минимум

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагноза. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3

в 70–75% случаев удается достичь биохимической ремиссии заболевания. Золотым стандартом лечения была признана комбинация преднизолона и азатиоприна [4, 8, 9].

При монотерапии преднизолоном в течение первой недели назначают дозу 60 мг/сут, впоследствии ее снижают на 10 мг в неделю до достижения 30 мг/сут. Затем снижение проводится более плавно – на 5 мг в неделю. Таким образом, приблизительно к шестой неделе доза составляет 8–10 мг/сут. Применение подобной схемы лечения сопряжено с развитием таких серьезных побочных явлений, как остеопороз, сахарный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения, изменение телосложения по кушингоидному типу, акне, ожирение [4, 9].

Недостаточная эффективность преднизолона или тяжелые побочные эффекты при его назначении служат основанием для подключения к терапии азатиоприна. Комбинация преднизолона с азатиоприном может уменьшить побочные эффекты (при этом требуется небольшая доза преднизолона). Лучше назначить 10 мг/сут преднизолона в сочетании с 50 мг/сут азатиоприна, чем один преднизолон, но в большей дозе [2, 5, 8].

При положительном ответе на лечение иммуносупрессоры могут быть отменены через один-два года при отсутствии воспалительных изменений в печеночном биоптате.



К сожалению, 20% пациентов с АИГ невосприимчивы к перечисленным препаратам или плохо их переносят, 10% вынуждены прекратить лечение в связи с развитием серьезных побочных эффектов. Поэтому в последнее время клиницистов все чаще привлекает возможность использования препаратов, обладающих высокой ГКС-активностью и не дающих системных побочных эффектов [8].

Один из них – будесонид (Буденофальк) – единственный в России топический синтетический ГКС второго поколения в форме для перорального применения. Очень высокая аффинность будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивает препарату более высокую эффективность, чем у системных ГКС [3, 8].

В настоящее время приоритет в лечении АИГ принадлежит

урсодезоксихолевой кислоте, которая оказывает цитопротективное, иммуномодулирующее, антихолестатическое и антифибротическое действие, особенно при выраженном холестазе, в дозе 15–20 мг/кг/сут. Применяется в качестве монотерапии или в комплексе с преднизолоном или буденофальком и азатиоприном, что позволяет снизить дозы и уменьшить побочные эффекты этих препаратов [2, 3, 5].

При достижении стабилизации активности заболевания в качестве поддерживающей терапии возможно назначение гепатопротекторов-антиоксидантов, содержащих силимарин (Легалон), вместе с комплексом витаминов группы В [6, 8].

Прогноз

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагно-

за. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3. Прогноз существенно улучшился после внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии [5]. Нелеченый аутоиммунный гепатит имеет плохой прогноз: пятилетняя выживаемость составляет 5%, десятилетняя – 10%. При лечении АИГ современными методами 20-летняя выживаемость превышает 80%, при развитии декомпенсированного цирроза печени она снижается до 10%. Трансплантация печени дает хороший результат [3].

Несмотря на достижения современной гепатологии, АИГ остается сложной диагностической и лечебной проблемой внутренней медицины [2, 3, 5]. ☉

Литература

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 2016. С. 248.
2. Жумадилова З.К., Муздубаева Ж.Е. Современные представления об аутоиммунном гепатите // Наука и здравоохранение. 2014. № 2. С. 42–44.
3. Блюм Х.М. Ведение пациентов с аутоиммунным гепатитом // EASL: клинические рекомендации. XXI Ежегодный международный конгресс «Гепатология сегодня» (Москва, 18 марта 2016 г.). М., 2016.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Аутоиммунный гепатит // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016. № 1. С. 33–40.
5. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: современное состояние вопроса // Российские медицинские вести. 2012. Т. 17. № 2. С. 4–16.
6. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения: пособие. М., 2011. С. 6–8.
7. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М., 2013. С. 21.
8. Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит. Франкфурт-на-Майне, 2008. С. 40.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Новые аспекты лечения аутоиммунного гепатита // Врач. 2011. № 2. С. 38–42.
10. Подымова С.Д. Перекрестные аутоиммунные синдромы в гепатологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 3–12.
11. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 57–61.

Autoimmune Hepatitis: Diagnosis and Treatment

V.V. Skvortsov, A.N. Gorbach
Volograd State Medical University

Contact person: Vsevolod Vladimirovich Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver, characterized by the presence of typical autoantibodies, an increase in the level of gamma globulins and a good response to immunosuppressive therapy. In this article the classification, modern diagnostics and main directions in the treatment of autoimmune hepatitis are presented.

Key words: autoimmune hepatitis, lupoid hepatitis, corticosteroids, prednisolone, azathioprine, budesonide



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

13 – 14 декабря 2018 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»,
vasileva-icrk@mail.ru,
8-495-637-68-98



Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: проблема выбора эффективной тактики ведения пациентов

Г.С. Джулай, И.А. Зябрева, Т.Е. Джулай

Адрес для переписки: Галина Семеновна Джулай, djoulai@mail.ru

В статье рассматриваются возможности хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы и консервативной терапии рефлюксного синдрома, а также ограничения к их проведению, влияющие на выбор эффективной лечебной тактики.

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюксный синдром, хирургическое и консервативное лечение, ингибиторы протонной помпы

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), или хиатальные грыжи, встречаются в общей популяции в 4–10% случаев. Их распространенность, равно как и выраженность клинических проявлений, увеличивается с возрастом больных, достигая у пожилых лиц 30–50% и даже 80% [1]. ГПОД часто маскируются под гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), поскольку их основная симптоматика при неосложненном течении обусловлена рефлюксным синдромом и рефлюкс-эзофагитом. При этом сами грыжи считаются доказанным фактором риска развития ГЭРБ и имеют место более чем у 30% пациентов с данным

заболеванием [2]. Медико-социальное значение ГПОД также определяется их внепищеводными проявлениями, обусловленными негативным компрессионным и рефлекторным влиянием на сердечно-сосудистую и бронхолегочную системы, а также непосредственным воздействием рефлюксата на слизистые оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, дыхательных путей, ЛОР-органов [3]. Бессимптомные ГПОД приобретают симптомное и осложненное течение с частотой 1% в год, прежде всего за счет увеличения размеров пролабирующего в грудную полость сегмента желудка и других органов брюшной полости [4].

Выбор метода лечения больных ГПОД остается непростой задачей для врача. В отношении подходов к консервативному и оперативному ведению таких пациентов высказываются противоречивые, а иногда диаметрально противоположные точки зрения. При этом необходимость в хирургическом лечении ГПОД больших размеров, а также ГПОД осложненного течения сомнений не вызывает, поскольку высок риск компрессии органов грудной полости желудком и/или другими органами брюшной полости [5]. Последние десятилетия хирургия развивается быстрыми темпами: разработаны, внедрены и усовершенствованы лапароскопические технологии, применяются сетчатые импланты для пластики диафрагмы, максимально индивидуализирован выбор операции, включая симультанные вмешательства при коморбидной патологии. Международные базы данных насчитывают тысячи публикаций, посвященных различным аспектам хирургического лечения, в разных странах мира активно проводятся исследования. Солидный опыт опера-



тивного лечения ГПОД накоплен и в России [5–7].

Сегодня в клинической практике распространены различные антирефлюксные операции, направленные на воссоздание анатомических характеристик пищевода, формирование дополнительных антирефлюксных механизмов, сохранение нормального функционирования пищеводно-желудочного перехода. При этом используются разнообразные модификации фундопликации (Toupet, Nissen и Nissen-Rosetti, Dor) в сочетании с круоропластикой и хиатопластикой. По данным В.В. Анищенко и соавт., отличные и хорошие результаты в течение первого года после фундопликации по Toupet, Nissen и Nissen-Rosetti отмечают в 94–96% случаев [8].

Новым этапом в хирургическом лечении ГПОД, в том числе грыжи малых размеров, стали трансоральная фундопликация, использование магнитного сфинктерного импланта LINX и Stretta-кагетера [9–12]. Подобные вмешательства характеризуются достаточно высоким уровнем безопасности, однако об их повсеместном введении в медицинскую практику говорить преждевременно, поскольку соответствующие крупные рандомизированные исследования не проводились и имеются сведения о снижении эффективности этих видов пособий в отдаленном послеоперационном периоде [13].

Актуальным остается вопрос доступности высокотехнологичных методов хирургического лечения ГПОД: нельзя не признать, что «задолженность» медицины перед данной категорией пациентов высока, а эффективные и безопасные операции пока выполняются только в центрах, специализирующихся в области хирургии пищевода и имеющих опыт проведения подобных операций. На это указано и в руководствах по хирургическому лечению ГПОД: направлять пациентов с ГПОД следует к врачу-специалисту или в медицинские учреждения

с солидным опытом проведения операций на пищеводе.

Вопросами хирургического лечения проблема ГПОД не исчерпывается. Во-первых, существует ряд противопоказаний, обусловленных тяжестью состояния больных. Во-вторых, иногда возникают рецидивы хиатальных грыж, требующие рефундопликации. И наконец, в-третьих, частота неудовлетворительных результатов после лапароскопических фундопликаций составляет 5–25%, что обусловлено развитием послеоперационной дисфагии, рецидивами рефлюкса и ГПОД, синдромом вздутия (gas-bloat), смещением фундопликационной манжетки в средостение, интраоперационными кровотечениями, перфорацией желудка или пищевода [14]. Все это существенно ограничивает возможности действенной оперативной коррекции ГПОД. Приходится оценивать потенциал консервативного лечения, доступного в широкой клинической практике, прежде всего для ведения пациентов с малыми ГПОД. Именно эти формы хиатальных грыж наиболее распространены. Вместе с тем они явно недооценены с позиции клинического участия в формировании стойкого рефлюксного синдрома, обусловленного рефлюкс-эзофагитом.

Препараты антисекреторного действия, внедренные в клиническую практику, в ряде случаев решают проблему основного клинического симптома ГПОД – изжоги, но не меняют суть вопроса, связанного с рефлюксогенным механизмом ее развития. Тем не менее данное обстоятельство отражается на тактике ведения больных хиатальными грыжами малых размеров, поскольку к субъективному улучшению (или даже благополучию) пациентов в качестве аргумента в пользу консервативного лечения присоединяется отсутствие периоперационных рисков.

Таким образом, тактика ведения пациентов с малыми ГПОД остается дискуссионной, в том числе с точки зрения безопасной

Основу базисной терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и грыжами пищеводного отверстия диафрагмы при наличии гастроэзофагеального рефлюкса составляют ингибиторы протонной помпы разных поколений – от омепразола до декслансопразола. Их эффективность в купировании рефлюксного синдрома и заживлении эрозивного рефлюкс-эзофагита превышает таковую блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов

продолжительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, антацидами, прокинетики. В то же время эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации признают наличие у пациентов с торпидным рефлюксным синдромом хиатальной грыжи основанием, достаточным для продолжительного назначения ИПП [15]. В частности, основу базисной терапии больных с ГЭРБ и ГПОД при наличии гастроэзофагеального рефлюкса составляют ИПП разных поколений – от омепразола до декслансопразола. Их эффективность в купировании рефлюксного синдрома и заживлении эрозивного рефлюкс-эзофагита превышает таковую блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов [3]. Однако на фоне применения ИПП лишь 70% пациентов отмечают купирование симптомов, ассоциированных с рефлюксом, а при ГПОД второй-третьей степени указанный показатель снижается до 20–30% [14]. Возможно, неэффективность консервативной терапии в отдельных случаях обусловлена низким комплаенсом – нарушением режима дозирования и схемы приема ИПП, особенностями



В ряде клинических случаев неэффективность стандартных доз антисекреторных препаратов может быть связана с феноменом ночного кислотного прорыва, при котором даже на фоне приема ингибиторов протонной помпы не обеспечивается поддержание внутрипищеводного рН выше 4,0 ед.

метаболизма системы CYP2C19, отсутствием дифференцированного подхода к консервативному ведению таких больных в зависимости от типа рефлюкса и выраженности воспалительно-эрозивных изменений в пищеводе. В исследованиях показано, что среди пациентов с продолжительностью клинических проявлений ГПОД менее двух лет лишь 66,2% регулярно принимали ИПП, 26,7% принимали их в режиме «по требованию», а 7,1% – не принимали совсем [16]. При этом среди пациентов, принимавших антисекреторные препараты постоянно, лишь 14% отмечали желаемую положительную динамику, 13,5% – временный эффект. Между тем частота осложнений на фоне постоянного приема препаратов составила 10,8%, на фоне нерегулярного приема – 31,5%. Почти 75% пациентов забывали принимать ИПП за 30 минут до еды, а 68% принимали их во время еды [17]. В ряде клинических случаев неэффективность стандартных доз антисекреторных

препаратов может быть связана с феноменом ночного кислотного прорыва, при котором даже на фоне приема ИПП не обеспечивается поддержание внутрипищеводного рН выше 4,0 ед. В результате создаются условия для персистирования рефлюкс-эзофагита [2].

Биодоступность ИПП в стандартных дозах зависит от полиморфизма генов цитохрома P450. У 70% представителей европеоидной расы вследствие носительства отдельных генетических полиморфизмов имеет место неудовлетворительный по силе и продолжительности антисекреторный ответ на терапию ИПП из-за медленного метаболизма препаратов [17–19]. С учетом результатов генетического типирования европеоидов, в соответствии с Маастрихтским соглашением – V, большим с кислотозависимыми заболеваниями рекомендуется назначать удвоенные дозы омепразола либо препараты, действие которых в меньшей степени зависит от скорости метаболизма, присущей препаратам данного класса [20]. Чтобы решить проблему, в перспективе предполагается использовать фармакогенетический анализ как метод персонализированной медицины [21].

Применение ИПП при дуоденогастральном и дуоденогастроэзофагеальном рефлюксах, вошедшее в повсеместную практику, не обеспечивает субъективного благополучия больных. По мнению ряда авторов, рефрактерный характер рефлюксного синдрома объясняется именно влиянием желчи [22]. Сорбция желчных кислот цитопротекторами со сли-

зистой оболочки эзофагогастро-дуоденальной зоны и насыщение желчи нетоксичной урсодезоксихолевой кислотой со снижением концентрации гидрофобных желчных кислот – потенциальный способ уменьшить негативное влияние компонентов дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода.

В публикациях, посвященных осложнениям на фоне длительного применения ИПП, упоминаются повышение риска развития костных переломов у женщин в менопаузе, гипомагниемия и сопряженные с ней гипокальциемия и гипокалиемия, дефицит витамина B₁₂, инфекции, вызванные *Clostridium difficile*, висцеральный кандидоз, госпитальная пневмония, хроническая болезнь почек, деменция у пожилых, инфаркт миокарда [23–24]. При этом следует учитывать, что за почти 40-летнюю историю клинического применения антисекреторных препаратов данного класса публикации об их негативных эффектах немногочисленны и весьма противоречивы. Необходимы дальнейший учет всех случаев и доказательный критический анализ.

Говоря о долгосрочном назначении ИПП больным с ГПОД малых размеров и ГЭРБ, уместно вспомнить шведского гастроэнтеролога Lars Lundell [25], который пытался ответить на вопрос: хирургия лучше, чем медикаментозная терапия? Ответ станет очевидным по мере совершенствования и широкого квалифицированного внедрения малоинвазивных оперативных технологий. ●

Литература

1. Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: патогенез, особенности клиники и лечение // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. № 40 (337). С. 43–49.
2. Бордин Д.С., Эмбутникс Ю.В. Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база // Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып. 15. Гастроэнтерология. № 2. С. 8–13.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 75–95.
4. Siegal S.R., Dolan J.P., Hunter J.G. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias // Langenbecks Arch. Surg. 2017. Vol. 402. № 8. P. 1145–1151.
5. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Рефлюкс-эзофагит. М.: Практическая медицина, 2017.



6. Кочуков В.П., Юдин В.А., Мостыка С.В. Клиническая картина ГПОД. Аксиальная грыжа // Хирургическая практика. 2012. № 3. С. 26–29.
7. Пучков К.В., Пучков Д.К. Лапароскопический метод лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы с использованием композитных сетчатых имплантов для герниорафии // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2017. № 51. С. 1239–1240.
8. Анищенко В.В., Разумахина М.С., Платонов П.А., Ковган Ю.М. Анализ отдаленных результатов фундопликации при рефлюксной болезни в сочетании и без грыжи пищеводного отверстия диафрагмы // Наука и мир. 2014. Т. 2. № 11 (15). С. 129–131.
9. Rodríguez L., Rodríguez P., Gómez B. et al. Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease // Surgery. 2015. Vol. 157. № 3. P. 556–567.
10. Asti E., Bonitta G., Lovece A. et al. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: observational cohort study with propensity score analysis // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 30. e4366.
11. Skubleny D., Switzer N.J., Dang J. et al. LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // Surg. Endosc. 2017. Vol. 31. № 8. P. 3078–3084.
12. Aiolfi A., Asti E., Bernardi D. et al. Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis // Int. J. Surg. 2018. Vol. 52. P. 82–88.
13. Huang X., Chen S., Zhao H. et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis // Surg. Endosc. 2017. Vol. 31. № 3. P. 1032–1044.
14. Карпицкий А.С., Журбенко Г.А., Шестюк А.М. Видеолапароскопическая фундопликация как метод коррекции недостаточности нижнего пищеводного сфинктера // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 2. С. 94–99.
15. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association // Gastroenterology. 2017. Vol. 152. № 4. P. 706–715.
16. Уварова Н.А. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Университетская медицина Урала. 2016. Т. 2. № 1 (4). С. 87–89.
17. Топчий Н.В., Топорков А.С. Стратегия выбора ингибитора протонной помпы нового поколения декслансопрозола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинский совет. 2018. № 3. С. 32–41.
18. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М. и др. Частота полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на ингибиторы протонной помпы, у российских пациентов с язвенной болезнью // Молекулярная медицина. 2015. № 5. С. 58–61.
19. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4–11.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
21. Takeushi T., Oota K., Harada S. et al. Characteristics of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms – is switching proton pump inhibitors based on the patient's CYP2C19 genotype an effective management strategy? // Intern. Med. 2015. Vol. 54. № 2. P. 97–105.
22. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Секреторная и моторно-эвакуаторная активность желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с разными типами рефлюкса // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 2. С. 16–20.
23. Moberg L.M., Nilsson P.M., Samsioe G., Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study // Maturitas. 2014. Vol. 78. № 4. P. 310–315.
24. Daniell H.W. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis // Dis. Esophagus. 2016. Vol. 29. № 5. P. 479–483.
25. Lundell L. Borderline indication and selection of gastroesophageal reflux disease patients: «Is surgery better than medical therapy?» // Dig. Dis. 2014. Vol. 32. № 1–2. P. 152–155.

Hiatal Hernia: the Problem of Choosing of Effective Patients' Management Tactics

G.S. Dzhulay, I.A. Zybrevna, T.Ye. Dzhulay
Tver State Medical University

Contact person: Galina Semyonovna Dzhulay, djoulai@mail.ru

The article discusses the possibilities and limitations for surgical treatment of hiatal hernias and conservative therapy of reflux syndrome, which determine the choice of effective treatment tactics.

Key words: hiatal hernia, reflux syndrome, surgical and conservative treatment, proton pump inhibitors

гастроэнтерология



С чего начинается гастроэнтерология

А.А. Стремоухов, Н.В. Топчий

Адрес для переписки: Наталия Владимировна Топчий, gprmanpro@yandex.ru

Рассмотрены вопросы анатомической и функциональной целостности пищеварительной системы. Обозначена зона профессиональной ответственности врача-гастроэнтеролога в диагностике и лечении болезней органов пищеварения. Аргументирована патогенетическая роль заболеваний полости рта и глотки в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *гастроэнтерология, верхние отделы желудочно-кишечного тракта, ротовая полость, глотка, пищевод, эзофагит*

Гастроэнтерология не только одна из самых интересных, но и, пожалуй, одна из самых емких областей клинической медицины, поэтому зона профессиональной ответственности врачей-гастроэнтерологов чрезвычайно велика.

Анатомическая и физиологическая уникальность желудочно-кишечного тракта, его немалая протяженность и огромная суммарная поверхность, наличие собственного нервного, иммунного, эндокринного аппарата и каскада экзокринных желез – все ориентировано на осуществление главной функции: обеспечение и поддержание жизнедеятельности организма. Именно поэтому пищеварительная система столь высоко специализирована и именно поэтому она имеет столь выраженные морфологические и функциональные особенности. Ведь каждый отдел этой системы выполняет свои очень конкретные и весьма сложные обязанности: ротовая полость ответственна за измельчение пищи и смачивание ее

слиюной, глотка – за проглатывание пищевого комка, а пищевод – за его прохождение, желудок отвечает за накопление и начальное переваривание пищи, тонкая кишка – за ее дальнейшее переваривание и всасывание питательных веществ, толстая и прямая кишка обеспечивают формирование и удаление каловых масс [1].

Однако любая сложная система подразумевает возможность срывов в нормальной работе и функционировании. Не является исключением и система пищеварения. Ее срывы – это патологические состояния и заболевания, которые могут развиваться (и развиваются) на любом из участков желудочно-кишечного тракта. Своевременная диагностика и лечение возникающих заболеваний (а еще лучше – их профилактика) и являются основными задачами врача-гастроэнтеролога. Готов ли гастроэнтеролог к решению этих задач? Принято считать, что да, готов. И это абсолютная правда, подтвержденная научными и практическими успе-

хами отечественной гастроэнтерологии. Однако некоторые сомнения все же остаются, и основное из них – все ли аспекты функционирования пищеварительной системы учитываются гастроэнтерологами при осуществлении ими своих профессиональных обязанностей, не ускользает ли часть проблем из зоны профессиональной ответственности, снижая тем самым эффективность диагностических, лечебных и профилактических мероприятий? Попробуем взглянуть на это внимательнее и зададимся вопросом: с чего начинается гастроэнтерология?

Замечательная книга «Болезни органов пищеварения», вышедшая в 1966 г. под редакцией С.М. Рыса, открывается статьей «Болезни пищевода», продолжается главами, описывающими патологию желудка и кишечника, и завершается статьями о болезнях печени и поджелудочной железы, определяя, таким образом, зоны ответственности гастроэнтерологии как таковой, а соответственно и зоны ответственности врача-гастроэнтеролога [2]. Следует отметить, что статья о болезнях пищевода по объему информации значительно уступает остальным разделам руководства, отдавая «лидерство» болезням желудка и кишечника, которые, кстати сказать, определяют и сам термин «гастроэнтерология». Отчасти это справедливо. Но лишь отчасти, ибо на практике вклад верхних отделов желудочно-кишечного тракта в патологию пищеварительной системы достаточно велик.



Справедливости ради надо отметить, что внимание врачей к заболеваниям пищевода демонстрирует неуклонный рост, особенно на волне интереса к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лет пятнадцать-двадцать назад несколько пафосно объявленной «болезнью двадцать первого века». Ну что ж, такое внимание можно только приветствовать, ибо это благотворно отражается на своевременной диагностике и профилактике немалого числа заболеваний. Но только ли пищеводом можно ограничиться, говоря о верхних отделах пищеварительной системы? Ротовая полость, глотка, язык, зубы, слюнные железы – все то, с чего начинается процесс пищеварения, не рассматривается в руководстве (!). Но может быть, это проблема только упомянутой нами книги? Нет, не только. В современном Национальном руководстве по гастроэнтерологии пищеварительная система также «дебютирует» пищеводом [3].

Однако корни проблемы еще глубже. Например, М.М. Губергриц в своей книге «Клиническая диагностика» (1939) о пищеварительной системе говорит лишь в разделе «Диагностика заболеваний органов брюшной полости», который начинается с главы «Диагностика болезней пищевода» (хотя анатомически сам пищевод к органам брюшной полости имеет минимальное отношение), искренне полагая, что этой информации для практикующих врачей будет вполне достаточно, а все внимание следует сосредоточить на болезнях желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы [4]. А в современной учебной литературе для студентов медицинских вузов (в разделе «Гастроэнтерология») патология пищевода не рассматривается вообще [5]. Но всегда ли было так? Заглянем в недавнюю историю практической медицины.

Глава «Болезни органов пищеварения» в руководстве Г. Шмидта и Л. Фридгейма – настольной книге российских докторов, вышедшей в 1917 г. уже седьмым изда-

нием с предисловием профессора В.П. Образцова (!), – открывается статьей «Болезни рта и зева», которая начинается главой «Stomatitis. Воспаление рта», а продолжается главами «Soor. Молочница», «Noma. Водяной рак», «Parotitis», «Angina. Воспаление миндалин», «Гипертрофия миндалевидных железок», «Воспаление шейных желез», «Заглочный нарыв», и лишь затем идут главы, посвященные патологии пищевода, желудка и кишечника [6].

«Repetitorium» доктора Эгона Вернера (1891) еще более подробно в описании патологии рта и глотки. Раздел «Болезни органов пищеварения» содержит главы «Stomatitis», «Stomacea», «Aphthae», «Soor», «Glossitis acuta», «Noma», «Parotitis idiopatica s. epidemica», «Parotitis metastatica», «Angina (вообще)», «Angina catarrhalis», «Angina parenchymatosa», «Angina lacunaris», «Angina necrotica», «Хроническая гипертрофия миндалин», «Catarrhus retronasalis chronicus», «Pharyngitis sicca», «Гипертрофический катар глотки и носоглоточного пространства», «Abscessus retropharyngialis». И лишь затем автор переходит к рассмотрению вопросов, связанных с воспалением пищевода, его дивертикулами, стенозами и проч. [7]. Видно, какое пристальное внимание уделяли ведущие европейские и российские клиницисты теме болезней полости рта, зева и глотки как неотъемлемой и очень важной части пищеварительной системы. Патология зубов и десен, языка, слюнных желез, зева и миндалин не только нарушает процесс измельчения пищи, ее увлажнения и проглатывания, но и является непосредственной причиной развития воспалительных и инфекционных заболеваний пищевода и желудка.

Что же произошло в этот небольшой по историческим меркам период, отделяющий взгляды на гастроэнтерологию профессоров Шмидта и Фридгейма от точки зрения профессора Губергрица? Произошла специализация, «разъязвляющая» клиническую медицину на составные части, практически и юридически разграничившая полномочия и зо-

ны ответственности врачей, работающих с пациентом. Является ли специализация благом? Да, является, ибо ее необходимость продиктована нарастающими требованиями науки, совершенствующимися диагностическими методами и все более усложняющимися подходами к лечению заболеваний. Специализация – дитя прогресса, но у каждой медали две стороны. Применительно к рассматриваемой нами проблеме оборотной стороной медали является в первую очередь ускользание одного из важных разделов заболеваний пищеварительной системы от взгляда гастроэнтеролога и следующее за этим сужение зоны профессиональной ответственности врача, что не может не отразиться на объеме и качестве проводимых им лечебно-диагностических мероприятий.

Действительно, говоря о заболеваниях пищевода, мы всегда обращаем внимание на разнообразие патологической симптоматики, которая может отмечаться у пациентов. Это одинофагия и фагофобия. Это globus hystericus и аэрофагия. Это знакомые всем отрыжка, изжога и рвота. Это довольно частая руминация и нечастый мерицизм. Это боль, сопровождающая и эзофагиты, и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Это и кашель, и икота, и возможные кровотечения разной степени выраженности. Но основным симптомом всегда была и остается дисфагия, характеризующаяся как расстройство или затруднение глотания, а также ощущение застревания или препятствия прохождению пищи через полость рта, глотку или пищевод. В соответствии с этим дисфагия подразделяется на ротоглоточную и пищеводную. Пищеводная дисфагия (как двигательная, так и механическая) привычна пониманию большинства гастроэнтерологов, а вот ротоглоточная нередко ускользает от внимания врача. А ведь за симптомом ротоглоточной дисфагии скрывается масса заболеваний, порой очень грозных.

Сосудистая патология головного мозга, рассеянный и боковой амиотрофический склероз, паркинсонизм, бульбарный паралич,

гастроэнтерология



ботулизм, полиомиелит, сирингомиелия, миастения и миопатия, сахарный диабет и алкоголизм (как «поставщики» полинейропатии), дерматомиозит и полимиозит вызывают нарушение иннервации мышц полости рта, языка и глотки, что приводит в результате к расстройству акта глотания и иногда сопровождается забросами жидкости, слюны и пищи в полость рта и носа. А такая частая и «обыденная» патология, как риниты, фарингиты, ангины, глоситы, стоматиты, чаще всего вообще не рассматривается в качестве возможной причины заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Все эти болезни официально «отданы» другим специалистам, например стоматологам, оториноларингологам, неврологам, которые работают с пациентами в рамках своих профессиональных полномочий и своего понимания проблем патологии полости рта, зева и глотки. Организационная невозможность действовать «на чужой территории» в известной степени снижает эффективность работы

врача-гастроэнтеролога с этой категорией пациентов. Вместе с тем хорошо известно, что в большинстве случаев неспецифический эзофагит является осложнением воспаления ротовой полости или верхних дыхательных путей [2]. Путь распространения патологического процесса при этом нисходящий, эзофагит развивается *per continuitatem*, а это значит, что его успешное лечение будет иметь свои особенности, главной из которых является необходимость лечения заболеваний полости рта, придаточных пазух и миндалин как вероятных источников инфицирования пищевода, и арсенал гастроэнтеролога в плане лабораторных, инструментальных методов диагностики и способов фармакотерапевтической коррекции выявленной патологии должен быть увеличен. Привычная антисекреторная, прокинетическая и антихеликобактерная терапия в этих случаях оказывается вторичной. На передний план могут выйти, например, местные и системные противовоспалительные и антибактериальные препараты, причем последние назначаются не с целью эрадикации

хеликобактерной инфекции, которой может и не быть, а с целью санации инфекционных очагов в полости рта и зева.

Зона профессиональной ответственности врача-гастроэнтеролога гораздо шире, чем это принято полагать в настоящее время, ибо гастроэнтерология начинается не с желудка и даже не с пищевода. Весь пищеварительный тракт, включая зубы, десны, язык, ротовую полость и зев, миндалины и слюнные железы, является единым целым, а это значит, что гастроэнтеролог должен (если не *de jure*, то по крайней мере *de facto*) восстановить границы своей специальности. Никакая «рамочная» специализация не должна мешать врачу быть широко и последовательно мыслящим клиницистом, улавливающим и прослеживающим строгую анатомическую, физиологическую и патогенетическую взаимосвязь всех отделов пищеварительной системы и процессов, происходящих в ней. Только это может быть залогом успешной диагностической и лечебной деятельности. ●

Литература

1. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология: учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 832. [Электронный ресурс] // <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416624.html>.
2. Болезни органов пищеварения / под ред. С.М. Рысса. Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1966. С. 591.
3. Гастроэнтерология: Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 480. [Электронный ресурс] // <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434086.html>.
4. Губергриц М.М. Клиническая диагностика. Руководство для врачей и студентов. Киев: Государственное медицинское издательство УССР, 1939. С. 852.
5. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. Внутренние болезни: учебник. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 768. [Электронный ресурс] // <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433355.html>.
6. Шмидт Г., Фридгейм Л., Ламгофер А., Донат И. Диагностика и терапия. Краткое руководство для врачей и студентов. Петроград – Киев: Сотрудник, 1917. С. 420.
7. Вернер Э. Спутник терапевта. Repetitorium по частной патологии и терапии для врачей и студентов. СПб.: издание Н.П. Петрова, 1891. С. 149.

Where is the Starting Point of a Gastroenterology

A.A. Stremoukhov, N.B. Topchy

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Nataliya Vladimirovna Topchy, gprmanpo@yandex.ru

Problems of the anatomical and functional integrity of the digestive system were examined. Scope of professional responsibilities of a gastroenterologist in the diagnosis and treatment of diseases of the digestive system was specified. The pathogenetic role of oral and pharynx diseases in the evolution of pathology of the upper gastrointestinal tract was argued.

Key words: gastroenterology, upper gastrointestinal tract, oral cavity, pharynx, esophagus, esophagitis

Главное медицинское управление
Управления делами
Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «ЦГМА»
Управления делами
Президента Российской Федерации
Российское общество скорой
медицинской помощи

15 ноября 2018

IV научно-практическая конференция

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКОРОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Москва, Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы**

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699 14 65, 699 81 84
info@medq.ru, www.medq.ru



Новые возможности в лечении заболеваний печени и билиарной системы

Заболевания печени и желчевыводящих путей являются одной из наиболее сложных проблем современной гастроэнтерологии в силу их высокой распространенности в популяции, ежегодного увеличения числа больных и возникшей необходимости в новых эффективных методах лечения. Рассмотрению актуальных возможностей нового печеночного протектора Лаеннек в терапии заболеваний гепатобилиарной системы был посвящен симпозиум, организованный при поддержке медицинской корпорации «РАНА» в рамках XX Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро 2018» и XIX съезда Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 17 мая 2018 г.). Ведущие российские эксперты ознакомили участников симпозиума с результатами отечественных исследований по применению плацентарного препарата Лаеннек при различных заболеваниях печени и билиарной системы и перспективами его использования в клинической практике.



Профессор, д.м.н.
О.Н. Минушкин

Плацентарный препарат Лаеннек, зарегистрированный в России в качестве гепатопротектора, представляет собой гидролизат человеческой плаценты, очищенной путем многоэтапного молекулярного фракционирования. Заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН в своем выступлении проанализировал

Лаеннек в клинической практике

фармакологические эффекты и данные отечественных исследований препарата Лаеннек, представил современную классификацию печеночных протекторов, затронул вопросы терминологии, начав с определения и краткого экскурса в историю создания препарата.

Лаеннек – препарат, содержащий факторы роста. Это белки, которые стимулируют рост, созревание, дифференцировку клеток, наделение их функциональной активностью, контролируют биологическую жизнь клеток. Они могут функционировать и как сигнальные молекулы, осуществляя взаимодействие между клетками (морфологическое и функциональное).

В настоящее время известны десятки факторов роста. Только в плаценте выявлено свыше 4000 различных белков, многие из которых идентифицированы и сертифицированы как факторы роста. К созданию препарата в 1958 г. из гидролизата плаценты причастен профессор Хиата-Кинтаро,

который полностью воплотил идею «концепции тканевой терапии» талантливого отечественного офтальмолога В.П. Филатова (1945 г.) в практику.

Лаеннек является экстрактом человеческой плаценты и содержит такие факторы роста, как HGF (ФРГ – фактор роста гепатоцитов), NGF (ФРН – фактор роста нервов), EGF (ФРЭ – фактор роста эпидермиса), FGF (ФРФ – фактор роста фибробластов), CSF (ФРК – фактор роста колоний), IGF (ИФР – инсулиноподобный фактор роста), TGF (ТФР – трансформирующий фактор роста). Помимо этого в его состав входят цитокины (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12), эритропоэтин, интерферон, низкомолекулярные пептиды, нуклеиновые кислоты, органические кислоты (всего 18), аминокликозиды (уроновая и гиалуроновая кислота), витамины (В₁, В₂, В₃, С, D, РР).

Несмотря на то что Лаеннек содержит несколько факторов роста, он был зарегистрирован в 2003 г. в России в качестве ге-

Сателлитный симпозиум медицинской корпорации «РАНА»

патопротектора, что ограничивало возможности его применения. Использовать препарат можно было только по этому показанию, хотя его эффекты значительно шире и не ограничиваются гепатопротекцией.

Между тем уникальный состав препарата Лаеннек определяет его замечательные фармакологические свойства. Он стимулирует регенерацию печени, характеризуется липотропной активностью (способствует уменьшению общего содержания липидов и холестерина в печени), влияет на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты), подавляет развитие фиброза. Препарат оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, восстанавливает апоптоз (замедление старения, омоложение).

Эффективность и безопасность Лаеннека оценивали в многочисленных зарубежных и российских клинических исследованиях, продемонстрировавших его способность усиливать миграцию эпителиальных клеток, высокую противогепатическую активность и отсутствие тератогенного действия. Доказана эффективность препарата при острых и хронических гепатитах, стеатогепатите алкогольного и неалкогольного генеза, а так-

же герпетических инфекциях, гинекологических заболеваниях, дерматитах, очаговой алопеции, возрастной трансформации кожи.

В России предрегистрационные испытания препарата Лаеннек проводились на двух базах – кафедре гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра УД Президента РФ (заведующий кафедрой профессор О.Н. Мишушкин) и кафедре гастроэнтерологии Института усовершенствования врачей МО РФ (заведующий кафедрой профессор А.В. Калинин). Целью исследований стала оценка терапевтической эффективности, переносимости и безопасности препарата у пациентов с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами и другими заболеваниями печени.

60 участников исследования в возрасте от 18 до 60 лет были поровну разделены на две группы: с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом. Исходную активность оценивали по уровню аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), которые были повышены в два раза и более. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определяли признаки стеатоза печени и его выраженность.

Первое вещество, названное фактором роста, было открыто биологами Стенли Коэном и Ритой Леви-Монтальгини в 1952 г. За это открытие в 1986 г. они получили Нобелевскую премию

Степень жировой инфильтрации оценивали по столбу затухания и изменению структуры печени и линии диафрагмы.

Препарат Лаеннек вводили внутривенно капельно в дозе 4 мл (две ампулы), разведенных в 500 мл 5%-ного раствора глюкозы, один раз в сутки в течение 14 дней. Терапевтический эффект оценивали по динамике биохимических тестов, ультразвуковым критериям (столб затухания) и на основании динамики клинических проявлений.

Клинические проявления, которые носили ассоциативный характер, были купированы к восьмому дню лечения, полная нормализация биохимических тестов отмечалась у 89,8% пациентов. Полученные результаты показали уменьшение степени жировой дистрофии. Исследователи сделали вывод о хорошей эффективности Лаеннека у больных хроническим стеатогепатитом (за две недели лечения, при необходимости продолжительность лечения может быть увеличена) при отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости терапии. Препарат зарегистрирован и допущен к клиническому использованию в РФ как гепатопротектор.

Пострегистрационные исследования препарата Лаеннек проводились с участием трех групп больных хроническими вирусными гепатитами. Исследование, предусматривавшее участие пациентов с синдромом хронической усталости, составивших

Требования к идеальному гепатопротектору*

Печеночный протектор должен:

- обладать выраженной способностью связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- уменьшать степень воспаления;
- подавлять фиброгенез;
- стимулировать естественный метаболизм;
- активировать регенерацию печени;
- влиять на патогенез заболевания;
- стимулировать синтез желчных кислот;
- не оказывать токсического действия.

* Preisig R. Supplements to the editorial. Liver protection therapy // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1970. Vol. 59. № 45. P. 1559–1560.



четвертую группу, проводилось в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина (директор академик РАН К.В. Судаков).

В первую группу вошли 50 пациентов (45 мужчин и пять женщин) в возрасте 32–58 лет с хроническим активным гепатитом С, у которых противовирусная терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации уровня трансаминаз. Продолжительность заболевания составила от трех до шести лет. Пациенты получали интерферон с Веро-Рибавирином в принятых дозах, однако шестимесячная терапия не приводила к элиминации вируса, уровень трансаминаз соответствовал исходному.

Для преодоления резистентности к схеме лечения добавили Лаеннек. Применение препарата 2 мл три раза в неделю внутримышечно в течение трех месяцев сопровождалось положительным эффектом. Общая продолжительность лечения составила 14 месяцев. Резистентность к лечению была преодолена. У четырех (8%) больных эффект отсутствовал.

50 больных гепатитами В и С, сог ВС, В, ТТВ из второй группы получали противовирусную терапию комбинацией интерферона и рибавирина. Лечение (введение интерферона) сопровождалось высокой температурой, мышечной слабостью, головной болью, гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

В данной ситуации Лаеннек был выбран как препарат, характеризующийся противовирусным, иммуномодулирующим эффектами и содержащий фактор роста колоний. Препарат вводили по 4 мл внутривенно капельно № 10 на курс. На фоне терапии Лаеннеком удалось преодолеть гематологические осложнения и продолжить противовирусное лечение. После

введения интерферона лихорадка была купирована, мышечная слабость уменьшилась. Таким образом, переносимость интерферона улучшилась, и терапия была доведена до логического завершения. 55 больных третьей группы с хроническим гепатитом различной этиологии (В, С, стеатогепатит при неалкогольной жировой болезни печени) в стадии цирроза печени имели железо- или В₁₂-дефицитную анемию, резистентную к лечению факторами дефицита. Анемия легкой степени отмечалась у 15 пациентов, среднетяжелой и тяжелой – у 40 больных.

Пациентам назначали препарат Лаеннек 4 мл (всего три введения через день) в комбинации с железом или витамином В₁₂. У 48 больных ретикулоцитарный криз наблюдался на десятый день, у семи – на 15-й день. Повышенный уровень ретикулоцитов сохранялся на протяжении одного-двух месяцев. Положительная динамика уровня гемоглобина, содержания эритроцитов, скорости их оседания фиксировалась в течение двух месяцев. Одновременно с этим отмечалась положительная динамика уровней АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.

В НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина изучали действие препарата Лаеннек у 60 пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ). Как известно, физическое переутомление приводит к изменению взаимоотношений между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (ВНС), что способствует нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушениям ритма и проводимости). В исследовании эффективность препарата Лаеннек зависела от исходного тонуса ВНС. На фоне применения препарата отмечались нормализация указанного взаимодействия

и купирование проявлений СХУ. Исследователи пришли к заключению, что Лаеннек может быть использован в реабилитации пациентов с синдромом хронической усталости¹.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что гепатопротектор Лаеннек эффективен в лечении пациентов с острыми и хроническими воспалительными и метаболическими болезнями печени (эффективность 92%). Кроме того, Лаеннек может быть использован:

- для преодоления резистентности к противовирусному лечению;
- уменьшения тяжести реакций на введение интерферона;
- при выраженных гематологических реакциях (лейкопении, тромбоцитопении, анемии), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение;
- хронических заболеваниях печени, железо- и В₁₂-дефицитных формах анемии, резистентных к терапии.

Результаты исследований позволили существенно расширить область применения Лаеннека не только как гепатопротектора, но и как иммуномодулирующего средства.

Завершая выступление, профессор О.Н. Минушкин отметил, что широкий спектр эффектов препарата Лаеннек открывает новые перспективы применения в клинической практике, а именно:

- ✓ в лечении сахарного диабета 2 типа, особенно его резистентных форм, благодаря наличию в составе препарата ИФР;
- ✓ резистентных язв желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ✓ спаячной болезни;
- ✓ полиневритов;
- ✓ больных, страдающих хронической патологией с прогрессированием фиброза.

¹ Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А. и др. Индивидуальные изменения деятельности сердца при однотипных физических воздействиях у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы // Вестник Российской медицинской академии наук. 2007. № 3. С. 39–43.



Сателлитный симпозиум медицинской корпорации «РАНА»

Современное представление о печеночной недостаточности и ее лечение у больных хроническими заболеваниями печени

Печеночная недостаточность – это синдром, характеризующийся снижением или полной утратой одной или нескольких функций печени, приводящих к нарушению жизнедеятельности организма. Как отметил заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии и декан лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Валерий Григорьевич РАДЧЕНКО, единой классификации печеночной недостаточности не существует.

Среди причин, которые обычно приводят к развитию печеночной недостаточности, выделяют печеночные (гепатиты, расстройства кровообращения, дистрофии, наследуемая патология печени, циррозы, паразитарные поражения, холестаза) и внепеченочные (нарушения кровообращения, гипоксия, хроническая почечная недостаточность, эндокринопатия). Основные звенья патогенеза – модификация/деструкция мембран гепатоцитов, активация иммунопатологических процессов, развитие воспаления, активация гидролаз, что приводит к массивному разрушению клеток печени, потенцированию воспалительной, иммунопатологических, свободнорадикальных реакций и развитию печеночной недостаточности. Хроническую печеночно-клеточную недостаточность отличает медленное нарастание симптоматики. Поэтому, чтобы оказать больному эффективную помощь, необходимы своевременная диагностика и предотвращение процесса на начальных стадиях прогрессирования заболевания. «Мы обязаны определить этиологию заболевания, его нозологическую форму и выявить моменты, провоцирующие утяжеление процесса, а затем грамотно скорректировать

терапию, чтобы получить желаемый результат», – пояснил профессор В.Г. Радченко.

После устранения причины и механизмов прогрессирования синдрома вторым по значимости принципом лечения хронической печеночно-клеточной недостаточности считается восстановление структуры и функциональной способности печеночных клеток с помощью клеточной, заместительной терапии, гепатопротекторов. По мнению профессора В.Г. Радченко, в этом случае Лаеннек следует рассматривать как препарат выбора. «Основание тому – накопленный нами большой опыт применения Лаеннека у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, в лечении которых он показал наибольшую эффективность», – уточнил докладчик.

Лаеннек – лекарственное средство, разработанное японским концерном Japan Bio Products Co. Ltd. – мировым лидером по изучению и производству плацентарных препаратов. В Японии препарат используется для лечения более 80 заболеваний (лучевых поражений, регенерации и восстановления печени при гепатитах и циррозах, дерматозов, ожоговой болезни и др.). В России Лаеннек зарегистрирован как лекарственное средство, используемое в гепатологии (в качестве гепатопротектора) и иммунологии. Следует отметить, что Лаеннек – единственный препарат на основе гидролизата плаценты человека, степень очистки которого допускает не только внутримышечное, но и внутривенное введение.

Эффективность Лаеннека обусловлена многокомпонентным нативным составом, который совместим со всеми структурами человеческого организма. Благодаря фармакологическим свойствам Лаеннек восстанавливает функции печени, проявляет липо-



Профессор, д.м.н.
В.Г. Радченко

тропную активность, стимулирует регенерацию клеток, восстанавливает жизненный цикл клетки и синтетическую активность, регулирует апоптоз, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, предотвращает фиброз, улучшает тканевое дыхание, индуцирует ангиогенез. Одно из исследований было посвящено оценке эффективности препарата Лаеннек у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями печеночно-кле-

Классификация печеночной недостаточности

Печеночную недостаточность подразделяют:

- по масштабу повреждения:
 - ✓ на портальную;
 - ✓ тотальную;
 - ✓ малую (гепатодепрессия);
 - ✓ большую (гепатаргия);
- происхождению:
 - ✓ на эндогенную (печеночно-клеточную);
 - ✓ экзогенную (шунтовую);
 - ✓ экскреторную;
 - ✓ смешанную;
- скорости возникновения и развития:
 - ✓ на молниеносную (в течение нескольких часов);
 - ✓ острую (в течение нескольких суток);
 - ✓ хроническую (в течение нескольких недель, месяцев, лет);
 - ✓ острые проявления на фоне хронической печеночной недостаточности (ACLF – acute on chronic liver failure);
- обратимости повреждения гепатоцитов:
 - ✓ на обратимую;
 - ✓ необратимую (прогрессирующую)



Стадии печеночно-клеточной недостаточности

- I стадия (компенсированная): снижаются функциональные возможности печени, появляются признаки малой печеночной недостаточности в виде нарушения белкового, углеводного, жирового обмена, а также диспепсические расстройства и слабовыраженная интоксикация.
- II стадия (декомпенсированная): печень частично выполняет свои функции, нарастает интоксикация, наблюдается поражение нервной системы в виде торможения, потери памяти, нарушения координации движения, появляется «печеночный» запах изо рта.
- III стадия (терминальная): значительно снижаются функциональные возможности печени, развиваются холестаза, портальная гипертензия, геморрагические проявления, энцефалопатия.
- IV стадия (печеночная кома): наблюдаются полная утрата функциональной способности печени, отек головного мозга, потеря сознания, снижение рефлексов, полиорганная недостаточность

точной недостаточности. В исследовании участвовали 55 больных (преобладали мужчины) в возрасте 30–60 лет. Критерии исключения: наличие алкогольной/наркотической зависимости, тяжелых психоневрологических заболеваний, сахарного диабета, вирусов гепатита В, С, D, болезни Вильсона – Коно-

валова, опухоли печени, желчнокаменной болезни, язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, индивидуальной непереносимости препарата.

Все пациенты были разделены на две группы – основную (n = 25) и группу сравнения (n = 30). Пациенты основной группы получали терапию препаратом Лаеннек в суточной дозе 4 мл три раза в неделю (на курс 15–20 инъекций). До начала и в конце лечения оценивались показатели эффективности и параметры безопасности препарата, включавшие физикальный осмотр, клинические и биохимические анализы крови, показатели липидного спектра, уровень цитокинов, УЗИ брюшной полости, оценку степени фиброза печени с помощью теста ФиброМакс.

Исследование продемонстрировало высокую эффективность терапии препаратом Лаеннек больных хронической печеночной недостаточностью, которая была оценена как отличная и хорошая у 92,2% пациентов. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

- применение препарата Лаеннек 4 мл через день в течение месяца у больных хроническими заболеваниями способствует умень-

шению проявлений печеночно-клеточной недостаточности;

- препарат способствует нормализации уровней лейкоцитов и тромбоцитов, показателей цитолитического, холестатического, воспалительного и интоксикационного синдромов, белковосинтетической функции печени;
- Лаеннек нейтрализует перекисные радикалы, повышает активность ферментного и субстратного звена антиоксидантной защиты, уменьшает активность провоспалительных цитокинов и таким образом нормализует воспалительный, некробиотический, фибротический процессы в печени;
- эффективность препарата подтверждается положительной ультразвуковой динамикой структуры печени и желчевыводящих путей;
- переносимость препарата Лаеннек у больных хроническими заболеваниями печени хорошая.

«Этот эффективный препарат необходимо активно внедрять в практику. Используя Лаеннек в клинической практике гепатологии, врач сможет получать удовлетворение от своей работы», – констатировал профессор В.Г. Радченко в заключение.

Новые возможности в терапии постхолецистэктомического синдрома

Следовательно, патология того или иного органа приводит к нарушению желчеобразования и желчеотделения. По словам профессора кафедры диетологии и нутрициологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президента Научного общества гастроэнтерологов России, заслуженного врача РФ, заслуженного деятеля науки РФ, академика Российской академии медико-технических наук и Российской академии естественных наук, д.м.н. Валерия Алексеевича МАКСИМОВА, билиарная не-

достаточность может развиваться при различных заболеваниях органов пищеварения, в основе этиопатогенеза которых лежат нарушения конъюгации, синтеза и экскреции желчных кислот, нарушение их энтерогепатической циркуляции, нарушение концентрации функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата билиарного тракта, расстройство нейрогуморальной регуляции желчеобразования и желчеотделения.

Физиологическая роль желчи заключается в нейтрализации кислой пищевой кашицы, посту-



Профессор, д.м.н.
В.А. Максимов

Внешнесекреторная функция печени представляет собой очень сложный процесс, в котором задействована вся система пищеварения.

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Лаеннек:

- Модулирует регенерацию гепатоцитов
- Снижает отложения липидов в гепатоцитах
- Повышает активность тканевого дыхания
- Предотвращает развитие соединительной ткани в печени



Эксклюзивный дистрибутор Лаеннек в России и странах СНГ —
Медицинская Корпорация RHANA
125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1



ИМУНОМОДУЛЯТОР · ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Зарегистрирован в РФ и разрешен к применению в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора
(Регистрационное удостоверение лекарственного средства №013851/01-08)



пающей из желудка в двенадцатиперстную кишку, активации кишечных и панкреатических ферментов, эмульгации жиров, растворении и всасывании жирорастворимых витаминов, выведении билирубина, холестерина, продуктов обмена половых гормонов, щитовидной железы и надпочечников, активации перистальтики кишечника, экскреции солей тяжелых металлов.

Нарушения билиарной системы после удаления желчного пузыря считаются основным патогенетическим фактором развития постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС).

Лечение билиарной недостаточности включает диетотерапию и лечебное питание, прием гепатопротекторов и физиотерапию. Такой лечебный подход способствует восстановлению функциональной активности гепатоцитов, то есть позволяет корректировать или устранять билиарную недостаточность.

Среди гепатопротекторов наибольший интерес представляет биологический препарат Лаеннек, являющийся экстрактом человеческой плаценты, которая обладает целым спектром важных функций – дыхательной, трофической, эндокринной, защитной, депонирующей, выделительной, газообменной. Она осуществляет обменные процессы, иммунную защиту, управление процессами развития и дифференцировки плода. «Плацента – это тот орган, который нас создал. Первый опыт применения плаценты в 1934 г. принадлежит советскому ученому Владимиру Петровичу Филагову. Сегодня плацентарная терапия относится к новым и перспективным направлениям в гепатологии», – уточнил профессор В.А. Максимов.

Лаеннек – единственный лекарственный препарат, содержащий нативный фактор роста гепатоцитов (ФРГ/IGF). При необратимом повреждении ткани

печени ФРГ активирует образование новых печеночных клеток, при обратимом повреждении активирует клеточную регенерацию.

Профессор В.А. Максимов представил результаты лечения препаратом Лаеннек больных с постхолецистэктомическим синдромом. Предпосылкой к настоящему исследованию послужило то, что основным патогенетическим механизмом развития ПХЭС являются большие по сравнению с нормой потери желчи. Поскольку исправить вновь возникшие анатомо-функциональные взаимоотношения невозможно, единственным приемлемым способом лечения остается стимуляция продукции желчи, что может привести к восстановлению нарушенного взаимоотношения билиарной системы и работы сфинктеров.

В исследование были включены 27 пациентов в возрасте 30–60 лет, в большинстве своем женщины (1:2), в разные сроки перенесшие холецистэктомию. Исключение составили пациенты, страдавшие патологией печени и имевшие желчную соматическую патологию в стадии декомпенсации. Участникам исследования проводилась монотерапия препаратом Лаеннек 4 мл внутримышечно два раза в неделю (на курс восемь введений). Дисфункция сфинктера Одди изучалась при помощи УЗИ (устанавливался тип дисфункции – гипертонический или гипотонический), оценивались биохимические показатели (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП – исходно и после лечения) и клинические проявления.

На фоне лечения препаратом Лаеннек клинические проявления (в частности, боли) были купированы к концу второй недели лечения. Эффект последствия сохранялся четыре недели, затем болевые ощущения, правда менее выраженные, возвращались. Это говорит о том, что в последующем

необходима поддерживающая терапия. Изученные биохимические тесты (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ) исходно не были изменены и в процессе лечения сохранились на исходных позициях. Терапия препаратом Лаеннек способствовала улучшению состава компонентов печеночной желчи.

На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы:

- монотерапия препаратом Лаеннек больных ПХЭС положительно влияет на моторику билиарного дерева и сфинктерного аппарата;
 - этот эффект в первую очередь связан с положительным влиянием Лаеннека на клетки печени, что приводит к стимуляции синтеза желчи с восстановлением ее основных компонентов.
- Завершая выступление, профессор В.А. Максимов подчеркнул, что Лаеннек – единственный гепатопротектор с иммуномодулирующей активностью и единственный иммуномодулятор с гепатопротекторной активностью. Лаеннек должен стать базовой терапией в гепатологии.

Заключение

Озвученные экспертами результаты исследований эффективности печеночного протектора Лаеннек при различных заболеваниях печени и билиарной системы позволили расширить представление участников симпозиума о перспективах применения препарата в гепатологии. Лаеннек – многокомпонентный препарат на основе гидролизата плаценты человека, оказывающий пролиферативное действие на гепатоциты и фибринолитическое – на соединительную ткань. Его богатый компонентный состав дает основание надеяться на получение многофакторного эффекта. ☉

Материал подготовил
О.Н. Минушкин

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



Современные тренды развития гастроэнтерологии



В конгресс-центре Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова 27 сентября 2018 г. прошла междисциплинарная конференция Московского региона «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации». Ее участниками стали около 300 врачей из Москвы и Московской области различных специальностей: гастроэнтерологи и гепатологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики. Научный организатор конференции – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО). Свои доклады представили сотрудники ведущих научных центров и клиник: Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами (УД) Президента Российской Федерации, Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского Министерства обороны Российской Федерации.

В последние годы опубликован ряд российских и международных рекомендаций, посвященных актуальным вопросам гастроэнтерологии. «Настоящая конференция посвящена обсуждению этих важных положений, – подчеркнул заведующий кафедрой гастроэнтеро-

логии ЦГМА УД Президента РФ, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, профессор, д.м.н. О.Н. МИНУШКИН, – потому что нам предстоит внедрять их в нашу практику». Конференция собрала большое количество слушателей. На ней выступи-

ли ведущие ученые Российской Федерации, сообщения которых освещали самые актуальные проблемы современной гастроэнтерологии.

Критерии эффективности терапии эрозивного рефлюкс-эзофагита рассмотрел главный внештатный гастроэнтеролог



Междисциплинарная конференция Московского региона

Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова, профессор, д.м.н. Д.С. БОРДИН. Основой фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отметил он, являются ингибиторы протонной помпы. Восьминедельный курс – терапия выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита. При этом назначение стандартной дозы в 10–40% случаев все же к успеху не приводит. В другом своем докладе профессор Д.С. Бордин привлек внимание слушателей к разрыву между рекомендациями экспертов по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции и реальной клинической практикой. Он подчеркнул, что подходы к ведению больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, далеки от оптимальных, и обозначил основные пути повышения эффективности терапии.

О скрытых угрозах, которыми чреват прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), рассказала заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Ю.В. ЭМБУТНИЕКС. Обозначив важность данной проблемы, связанной с большой частотой использования этих препаратов, она предложила алгоритмы назначения НПВП больным, которым необходим их прием.

Ряд докладов был посвящен заболеваниям печени и желчевыводящих путей. Подходы к фармакотерапии полиорганного поражения при алкогольных и токсических заболеваниях печени представила доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Е.И. ВОВК. С но-



выми направлениями в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени ознакомила руководитель отдела гепатологии МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Е.В. ВИННИЦКАЯ. Критическому анализу подверг существующие классификации гепатопротекторов профессор О.Н. Минушкин. Он высказал пожелание, чтобы классификации, рассматривающие лекарственные средства, помогли выбрать конкретный препарат, соответствующий определенной клинической ситуации.

О высокой актуальности проблемы желчнокаменной болезни напомнил профессор Д.С. Бордин. Основным способом ее лечения на стадии холецистолитиаза и калькулезного холецистита является холецистэктомия. Однако и она не всегда становится решением проблем. До оперативного вмешательства возможна попытка проведения литолитической терапии. В каких случаях и с использованием каких средств возможно ее проведение, рассказала заведующая дневным стационаром МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Э.Я. СЕЛЕЗНЕВА.

Деликатную проблему, с которой человечество сталкивается (и пытается бороться) с доисторических времен, – запор рассмотрела заведующая кафе-

дрой гастроэнтерологии, декан терапевтического факультета РМАНПО, профессор, д.м.н. И.Д. ЛОРАНСКАЯ. Она указала на причины неудовлетворенности существующими методами лечения (неэффективное лечение запора и сопутствующих симптомов, а также отсутствие предсказуемости действия используемых средств) и представила алгоритм лечения функционального запора.

Большое количество докладов было посвящено заболеваниям кишечника, как функциональным, так и воспалительным. С обновленными взглядами на синдром раздраженного кишечника (СРК) ознакомила доцент кафедры гастроэнтерологии ЦГМА УД Президента РФ, к.м.н. Т.Б. ТОПЧИЙ. Ведущий симптом, отметила она, – это абдоминальная боль, основные механизмы формирования которой нарушение моторики, спазм и изменение восприятия боли – висцеральная гиперчувствительность. Исходя из этого и строится тактика лечения, компонентом которой является восстановление нарушенного эубиоза кишечника. Пробиотическая коррекция должна быть составляющей частью терапии СРК, указала в своем докладе ведущий научный сотрудник

гастроэнтерология



Междисциплинарная конференция Московского региона



отделения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. И.Н. РУЧКИНА. Впрочем, картиной, подобной СРК, может сопровождаться и органическая патология кишечника, напомнил профессор кафедры факультетской терапии № 1, научный руководитель гастроэнтерологического отделения клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н. В.М. МАХОВ. Ситуация, когда пациент предъявляет жалобы, подобные симптомам СРК на фоне эндоскопической ремиссии, определяется как СРК-подобный синдром. С подходами к терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести в свете современных клинических рекомендаций ознакомила старший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог отделения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова, к.м.н. А.А. ЛИЩИНСКАЯ. Главная сложность ведения таких больных заключается в том, что при достижении ремиссии больной должен оставаться на постоянной поддерживающей терапии для предупреждения рецидивов. Однако приверженность пациентов к фактически пожизненной терапии невысока. Заведующая организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здра-

воохранения и медицинско-го менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», врач-гастроэнтеролог МКНЦ им. А.С. Логинова, к.м.н. Т.В. ШКУРКО предоставила информацию о маршрутизации пациентов с ВЗК в г. Москве.

Завершая эту часть конференции, научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника Государственного научного центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, к.м.н. М.В. ШАПИНА поделилась опытом центра по проведению ЖКТ-селективной биологической терапии в лечении воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами.

С особенностями ведения пациентов с диареей в условиях многопрофильного стационара ознакомил слушателей начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского Минобороны России, заслуженный врач РФ, д.м.н. А.И. ПАВЛОВ. Он представил алгоритм диагностического поиска при диарее и принципы лечения диареи неинфекционного происхождения, одним из важных направлений которого служит энтеросорбция.

О современных подходах к лечению дивертикулярной болезни рассказала заместитель директора по научной работе МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Е.А. САБЕЛЬНИКОВА. Общепринятым при неосложненном течении заболевания считается назначение клетчатки, пробиотиков и антибактериальных препаратов, однако возможности противорецидивного лечения неоднозначны и требуют дальнейшего проведения исследований.

В завершение конференции профессор Д.С. Бордин рассказал о новых подходах в лечении заболеваний пищеварительного

тракта с учетом появления обостренных представлений об их патогенезе – внимание уделяется активации защитных факторов, что помогает уравновесить «весы Шейя» и устранить дисбаланс факторов агрессии и защиты.

В рамках конференции прошла выставка, на которой свою продукцию представили фармацевтические компании «Такеда Фармасьютикалс», «КРКА Фарма», «ТНК Силма», «Мир-Фарм», «Фармамед», «Гриндекс Рус», «МЕДА Фарма», «Верофарм», «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», «ФармФирма «Сотекс», медицинская корпорация Rhana, «Канонфарма продакшн», «Доктор Фальк Фарма ГмбХ».

«Проведенное мероприятие было очень авторитетным, – считает профессор И.Д. Лоранская. – Организаторы собрали звезд – ведущих специалистов не только Москвы, но и России. Я ратую за то, чтобы такие мероприятия проводились как можно чаще». Интересной назвал прошедшую конференцию профессор Д.С. Бордин. Особо он отметил высокую заинтересованность аудитории, которая с большим вниманием воспринимала выступления.

«Конференция посвящена актуальной теме: современным трендам развития гастроэнтерологии как одной из самых больших составных частей клинической медицины», – подчеркнул заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАНПО, профессор, д.м.н. А.А. СТРЕМОУХОВ. Конференции наряду с циклами повышения квалификации, профессиональной переподготовки входят в систему последипломного образования врачей. Только на подобных мероприятиях практикующие врачи могут расширить кругозор, освежить свои знания, что в итоге положительно скажется на всей системе оказания помощи населению. ☉

II Междисциплинарная научная
конференция Московского региона

5 февраля 2019 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации

реклама



**НЕ ПОЗВОЛЯЙТЕ ГАСТРИТУ
ОГРАНИЧИВАТЬ ВАШУ ЖИЗНЬ**



**Двойной механизм*
защиты от язвы
и гастрита¹**

УЛЬКАВИС®
висмута трикалия дицитрат
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



* Согласно фармакологическим свойствам действующего вещества в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис®.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА» 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91, e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели — созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

реклама