ЭФФЕКТИВНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ
1
2012
гастроэнтерология

Тема номера

Инструментальные методы диагностики и лечения заболеваний ЖКТ

Пеногасители, слабительные средства и прокинетики в практике врачей-эндоскопистов

Ингибиторы протонной помпы в комплексной терапии больных с высоким риском ОЯГДК

Использование внутрижелудочной pH-метрии при выборе антацидных и антисекреторных препаратов

Лекции для врачей

Лечебные мероприятия при дисбиозе кишечника

Медицинский форум

Когда показано применение урсодезоксихолевой кислоты?

Гепатопротекторы при заболеваниях печени

Стеатоз печени, анемия, сахарный диабет. Что общего?

Новые методы лечения ГЭРБ и функциональной диспепсии

DR.REDDY'S

Проверено временем – создано для будущего

Современная линейка гастропрепаратов мирового уровня

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», 115035, Москва, Овчинниковская наб, д. 20 стр.1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Информация для врачей и медицинских работников. Реклама.

урсодезоксихолевая кислота

УРСОСАН

Звезда гепатологии

www.ursosan.ru

УРСОСАН это:

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

Представительство в Москве: тел./факс (495) 665-61-03
e-mail: promedcs@promedcs.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

П № 016302/01 от 26.02.2010 Реклама.

Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 1/2012

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

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

Научный редактор номера
П.Л. ЩЕРБАКОВ (Москва)

Председатель редакционного совета
О.Н. МИНУШКИН (Москва)

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

Редакция журнала
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Выпускающий редактор А. КНЯЗЕВА
Медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
Пишущие редакторы А. ЛОЗОВСКАЯ, И. СМИРНОВ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Набор Е. ВИНОГРАДОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

Тираж: 20 тыс. экз.

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

Содержание

Тема номера: инструментальные методы диагностики и лечения заболеваний ЖКТ

Л.В. ДОМАРЕВ, Ю.Г. СТАРКОВ
Подготовка к видеокапсульным исследованиям пищеварительного тракта 4

С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ, С.А. ЧЕРНЯКЕВИЧ, И.В. БАБКОВА, П.Л. ЧЕРНЯКЕВИЧ, Е.К. МАЯТ
Эффективность препарата Санпраз (пантопразол) при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива 10

П.Л. ЩЕРБАКОВ
Метеоризм. Зачем включать пеногасители в схемы лечения? 16

С.В. БЕЛЬМЕР, Т.В. ГАСИЛИНА, А.А. КОВАЛЕНКО, Л.М. КАРПИНА
Значение внутрижелудочной pH-метрии для определения тактики лечения детей с болезнями желудка и двенадцатиперстной кишки 22

Лекции для врачей

Е.А. САБЕЛЬНИКОВА
Клинические аспекты дисбактериоза кишечника 28

Медицинский форум

XVII Российская гастроэнтерологическая неделя

Симпозиум «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика»
Когда показано применение урсодезоксихолевой кислоты? 32

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»
Заболевания печени у онкологических больных: междисциплинарные аспекты 38

VI Национальный конгресс терапевтов

Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»
Стеатоз печени, анемия и сахарный диабет в практике врача-терапевта. Что общего? 48

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»
Новое в лечении трудных гастроэнтерологических больных 56

Литература 62

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги и дорогие читатели!

Перед вами – журнал «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология». Тема этого номера – новые неинвазивные эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний системы органов пищеварения.

В статьях журнала описаны результаты эндоскопических исследований, проведенного комплексного лечения, доказана эффективность лекарственных препаратов. С целью повышения качества и информативности исследований методом эндоскопической диагностики авторами статьи «Подготовка к видеокапсульным исследованиям пищеварительного тракта» разработана специальная методика подготовки пациентов к процедуре обследования. Наиболее эффективной по результатам анализа исследований была признана комбинированная схема подготовки пациентов к проведению капсульной эндоскопии, которая, наряду с диетой и полным отказом от приема пищи за 12 часов до исследования, предполагает прием современных медикаментозных средств – пеногасителей, слабительных средств и прокинетиков.

Все более широкое применение в практике врачей-эндоскопистов находят пеногасители. Эти препараты включаются не только в схемы лечения, но и используются при подготовке пациентов к проведению целого ряда клинических и инструментальных исследований, в частности УЗИ кишечника, эндоскопического осмотра желудочно-кишечного тракта.

Одна из статей номера затрагивает проблемы диагностики и лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений. Авторы описывают результаты исследования эффективности комплексного лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений, включающего эндоскопический гемостаз, базисную интенсивную антисекреторную, антихеликобактерную терапию.

Образование врача, совершенствование его знаний, научного и клинического опыта, однажды начавшись в медицинском институте, продолжается на протяжении всей жизни. Наибольшую ценность в совершенствовании знаний, клиническом обогащении врача несет непосредственное общение коллег между собой на симпозиумах и научно-практических конференциях. К сожалению, не все специалисты могут позволить себе посещать крупные гастроэнтерологические форумы, чтобы пообщаться с коллегами. Журнал «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология» предоставляет возможность ознакомиться с материалами ряда мероприятий, прошедших в рамках XVII Российской гастроэнтерологической недели и VI Национального конгресса терапевтов, где освещались актуальные проблемы гастроэнтерологии и современные методы лечения.

Дискуссии, прошедшие в рамках научных форумов, в которых приняли участие ведущие гастроэнтерологи России, были посвящены проблемам болезней печени, желчевыделительной системы, злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта, диагностике и лечению трудных гастроэнтерологических больных, а также освещали вопросы сочетанной патологии печени, поджелудочной железы, нервной системы.

Этот год по восточному календарю – год дракона – символа мудрости, уравновешенности, спокойствия. От всей души хочется пожелать вам, дорогие читатели, счастливого года, наполненного только интересной клинической и научной работой, новыми знаниями, впечатлениями. Будьте здоровы в новом году и несите здоровье вашим пациентам.

Петр Леонидович ЩЕРБАКОВ,
д.м.н., профессор,
заместитель директора,
руководитель отдела
внутрипросветной эндоскопии
ЦНИИ гастроэнтерологии,
Москва

ФГБУ
«Институт хирургии
им. А.В. Вишневского»

Подготовка к видеокапсульным исследованиям пищеварительного тракта

К.м.н. Л.В. ДОМАРЕВ, д.м.н., проф. Ю.Г. СТАРКОВ

Диагностика заболеваний тонкой кишки является серьезной проблемой, что связано с отсутствием специфической симптоматики, большой протяженностью этого отдела кишечника, наличием многочисленных изгибов и несовершенством традиционных методов инструментальной диагностики. Новые неинвазивные эндоскопические методы позволяют значительно улучшить качество диагностики. С целью повышения информативности исследований методом эндоскопической диагностики – капсульной эндоскопии и капсульной колоноскопии – авторами статьи разработана специальная методика подготовки пациентов к процедуре обследования. По результатам анализа проведенных исследований, наиболее эффективной была признана комбинированная схема подготовки пациентов к проведению капсульной эндоскопии, которая предполагает, наряду с диетой и полным отказом от приема пищи за 12 часов до исследования, прием современных медикаментозных средств – пеногасителей (симетикон), слабительных средств (Флит Фосфо-сода) и прокинетиков (домперидон). Комбинированная схема подготовки пациентов к проведению капсульной эндоскопии позволила значительно повысить качество получаемого изображения и число полных и информативных исследований при сохранении основных достоинств метода эндоскопической диагностики: неинвазивности, хорошей переносимости и отсутствия вредных воздействий на организм пациента.

Болезни органов пищеварения занимают четвертое место среди причин временной утраты трудоспособности после болезней органов дыхания, травм и сердечно-сосудистых заболеваний и пятое – среди причин инвалидности: их доля составляет 2,3% причин первичной инвалидности [1]. В структуре смертности заболевания органов пищеварения занимают пятое место и составляют 5% причин смерти от общего количества заболеваний.

Диагностика заболеваний тонкой кишки – самого протяженного участка пищеварительного тракта – представляет серьезную, до конца не решенную проблему. Сложность диагностики в значительной степени определяется большой протяженностью тонкой кишки, наличием в ней многочисленных изгибов и труднодоступностью этого отдела пищеварительного тракта для методов инструментальной диагностики, а также отсутствием в большинстве случаев специфической симптоматики и низкой информативностью применяемых на сегодняшний день методов диагностики [2].

Принципиально новым методом эндоскопической диагностики заболеваний тонкой кишки стала капсульная эндоскопия. Это изобретение стало результатом активного технического и научного сотрудничества двух докторов – Gavriel J. Iddan и C. Paul Swain, с 1988 г. занимавшихся разработкой беспроводной эндовидеосистемы и принципов передачи видеоизображения. В октябре 1999 г. доктор C. Paul Swain впервые провел испытание эндоскопической видеокапсулы на себе [3, 4].

Суть данного изобретения – создание миниатюрной видеокамеры, заключенной в гладкую полимерную оболочку, со встроенными источниками света, передающей антенной и аккумуляторными батареями.

В результате проведенных мультицентровых исследований в странах Европы, США и Австралии капсульная эндоскопия была признана ведущим методом неинвазивной диагностики заболеваний тонкой кишки [5, 6].

Таблица 1. Причины неполной визуализации слизистой тонкой кишки

Факторы, снижающие полноту визуализации	Число наблюдений (n = 38)
Пенистое содержимое	17
Мутное содержимое	10
Асимметричное, пропульсивное продвижение	11

По мнению многих авторов, капсульная эндоскопия позволяет детально осмотреть все отделы тонкой кишки без специальной подготовки у большинства пациентов. Обычно подготовка к исследованию заключается в отсутствии приема пищи в течение 8–12 часов до начала процедуры [7, 8]. Однако ряд исследователей отмечают неудовлетворительное качество получаемого изображения из-за наличия в тонкой кишке (особенно в дистальных отделах) содержимого. Естественное или патологическое содержимое в просвете тонкой кишки в значительной степени ухудшает качество изображения, а следовательно, и информативность исследования [9, 10].

Анализируя собственный первый опыт обследования тонкой кишки при помощи эндоскопической видеокапсулы, мы пришли к выводу, что при использовании методики подготовки к исследованию, рекомендуемой разработчиками системы, получаемый результат не всегда соответствует желаемому качеству.

С целью объективизации данных первых исследований нами была проведена сравнительная оценка качества полученного изображения. У 38 пациентов, не проходивших специальной подготовки к исследованию, за исключением соблюдения бесшлаковой диеты и отказа от приема пищи в течение 12 часов до процедуры (методика, рекомендуемая производителями и разработчиками системы капсульной эндоскопии), нами был проведен хронометраж визуализации слизистой тонкой кишки. При этом учитывалось время, в течение которого вся поверхность слизистой оболочки тонкой кишки на всем ее протяжении была доступна для детального осмотра. Полностью осмотреть слизистую всех стенок кишки удалось лишь в 2 исследованиях. В среднем в группе обследования время полной визуализации составило только 66% всей продолжительности процедуры, в 34% случаев визуализация не была полной. Этот показатель был назван нами полнотой визуализации. Критериями полноты осмотра слизистой оболочки тонкой кишки являлись: отсутствие в просвете содержимого, четкая визуализация всех стенок тонкой кишки и достижение видеокапсулой слепой кишки.

В таблице 1 приведены данные о причинах неполной визуализации слизистой тонкой кишки. Факторы, снижающие полноту визуализации, были обобщены на основе 38 исследований, подготовка к которым была проведена согласно методике, рекомендуемой разработчиками системы капсульной эндоскопии.

Существенным препятствием к детальному видеоосмотру слизистой тонкой кишки является повышенное газообразование и мутное кишечное содержимое в просвете пищеварительного тракта. Особенно затруднена визуализация при наличии пенистого содержимого, перекрывающего практически все поле зрения видеокапсулы и значительно снижающего информативность исследования (рис. 1).

В результате первых 38 исследований мы установили, что особенности оптической системы видеокапсулы позволяют добиваться наилучшего изображения при проведении исследования в прозрачной жидкой среде. Этого не всегда удается достичь из-за наличия в кишке содержимого и пузырьков газа, затрудняющих детальный осмотр всей поверхности слизистой оболочки тонкой кишки.

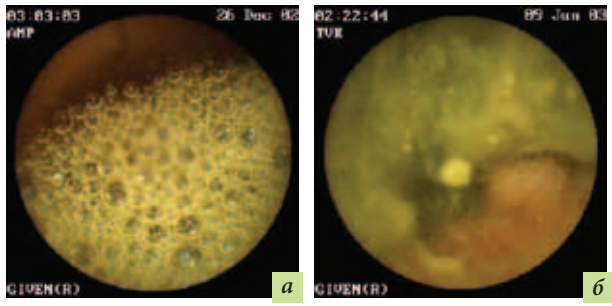
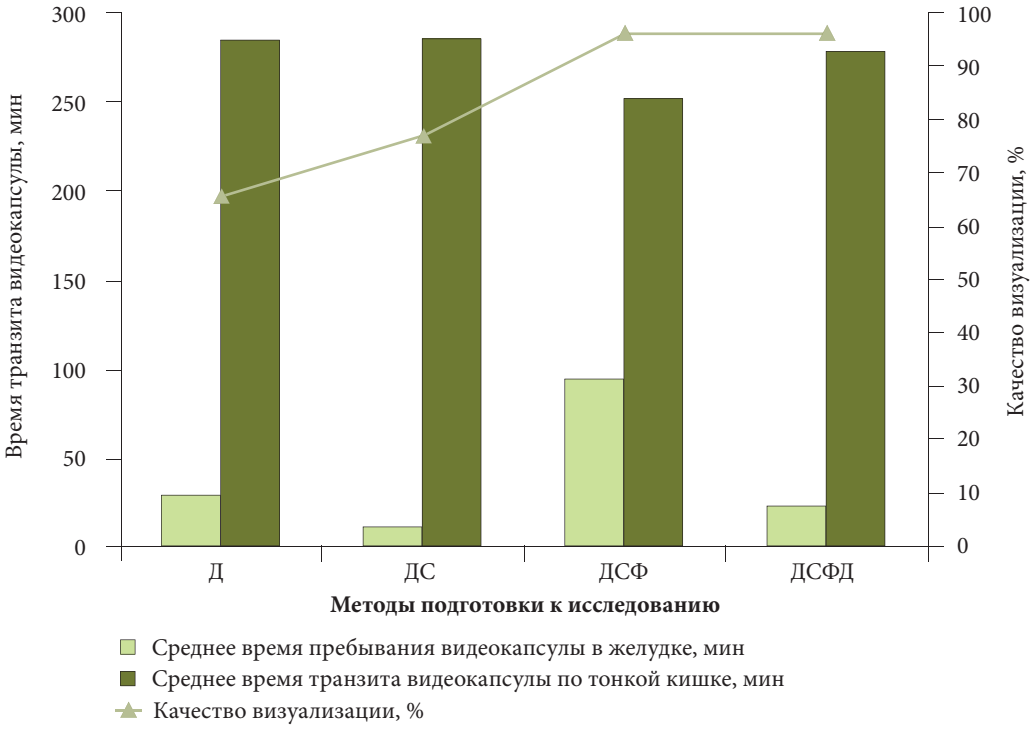


Рис. 1. Содержимое в просвете тонкой кишки, препятствующее детальному осмотру слизистой: а) пенистое кишечное содержимое; б) мутное кишечное содержимое

С целью повышения информативности метода мы разработали специальную методику подготовки больных к проведению капсульной эндоскопии.

Для уменьшения влияния фактора повышенного газообразования в просвете пищеварительного тракта при подготовке к исследованию мы использовали препараты, предотвращающие образование пузырьков газа. В качестве такого препарата был выбран симетикон (Эспумизан) в дозировке 80 мг 3 раза в день. Подготовка начиналась за 2 дня до исследования. Указанным методом мы подготовили 13 пациентов. Качество получаемого изображения заметно улучшилось. Информативная визуализация в среднем достигла 77%. У пациентов уменьшилось пенообразование в тонкой кишке, однако из-за мутного кишечного содержимого и пищевых остатков, особенно в дистальных отделах тонкой кишки, качество получаемого видеоизображения снижалось.

Следующим шагом в разработке методики подготовки тонкой кишки к проведению капсульной эндоскопии стало применение в качестве слабительного средства раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ), который мы использовали у 26 пациентов. Для лучшей подготовки тонкой кишки препарат применялся в сочетании с симетиконом. Используя этот метод подготовки, удалось добиться практически полного очищения слизистой тонкой



Д – подготовка диетой; ДС – диета + симетикон; ДСФ – диета + симетикон + Фортранс; ДСФД – диета + симетикон + Флит Фосфо-сода + домперидон.

Рис. 2. Качество визуализации слизистой тонкой кишки и время транзита видеокапсулы по различным отделам желудочно-кишечного тракта в зависимости от метода подготовки

кишки от содержимого. Показатель информативной визуализации при условии достижения видеокапсулой слепой кишки приближался к 96%.

Используя данную схему подготовки, мы столкнулись со следующими проблемами. Применение ПЭГ значительно увеличило время транзита видеокапсулы по пищеварительному тракту за счет длительного пребывания устройства в желудке. Это привело к тому, что заряд аккумуляторных батарей видеокапсулы заканчивался раньше, чем она достигала слепой кишки, и некоторый участок тонкой кишки оказывался неисследованным. Очевидно, что длительное прохождение видеокапсулой желудка связано с рефлекторными механизмами регуляции моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Решение данной проблемы посредством проведения видеокапсулы за область привратника при помощи эндоскопа, предлагаемое некоторыми исследователями [11, 12], представляется нам недостаточно обоснованным. Во-первых, теряется одно из несомненных достоинств капсульной эндоскопии – неинвазивность исследования; во-вторых, инсуффляция воздуха в просвет пищеварительного тракта приводит к появлению воздушных пузырей в просвете тонкой кишки, что значительно снижает качество получаемого изображения. В связи с этим, по нашему мнению, с практической точки зрения целесообразнее стимулировать моторную функцию верхних отделов пищеварительного тракта с помощью препаратов группы прокинетиков.

Для этого за 30 минут до и через 30 минут после начала исследования мы стали применять препарат домперидон в дозе 10 мг, преимущественно в лингвальной форме.

У пациентов, у которых использовался домперидон, среднее время пребывания видеокапсулы в желудке сократилось с 94 до 23 минут по сравнению с группой больных, у которых в качестве подготовки применялся ПЭГ в сочетании с симетиконом без медикаментозной стимуляции моторики верхних отделов пищеварительного тракта.

Еще одним существенным моментом в процессе исследования было использование большого объема жидкости для разведения ПЭГ, что негативно сказывалось на восприятии пациентами подготовки к исследованию. Кроме того, применение данного способа ограничено у пациентов, страдающих сердечной или почечной недостаточностью. Для решения этой проблемы мы прибегли к методике подготовки пищеварительного тракта к капсульной эндоскопии с использованием препарата Флит Фосфо-сода, модернизировав существующую схему подготовки к стандартным эндоскопическим исследованиям. Подготовку кишечника начинали за 12–14 часов до исследования путем полного отказа от приема пищи с неограниченной возможностью употребления прозрачной жидкости. За 2 часа до приема препарата пациенту предлагалось выпить 250 мл прозрачной воды, после чего больной принимал препарат в стандартном разведении – 45 мл в 120 мл прозрачной воды, запивая его еще 250 мл воды. Прием препарата начинали в 20.00 накануне дня обследования. Второй прием препарата по вышеописанной схеме осуществлялся в 22 часа, последняя доза препарата принималась за 2 часа до начала исследования.

При сравнении групп пациентов, проходивших подготовку с раствором ПЭГ и с препаратом Флит Фосфо-сода, было отмечено, что подготовка к исследованию более комфортна при применении второго препарата.

В настоящее время нами применяется комбинированная схема подготовки пациентов к проведению капсульной эндоскопии, включающая в себя:

- соблюдение бесшлаковой диеты в течение 3–5 дней до исследования;
- полный отказ от приема пищи за 12 часов до исследования;
- прием препарата симетикон по 80 мг 3 раза в день за 2 дня до исследования;

- двукратный прием препарата Флит Фосфо-сода накануне дня исследования и в день процедуры;
- стимуляция верхних отделов ЖКТ приемом препарата домперидон по 10 мг за 30 минут до и через 30 минут после начала исследования.

Применение данной схемы позволило значительно улучшить качество получаемого изображения, а также переносимость пациентами процедуры подготовки к исследованию. Практически все пациенты оценили комфортность и переносимость данной схемы подготовки к капсульной эндоскопии как хорошую или удовлетворительную.

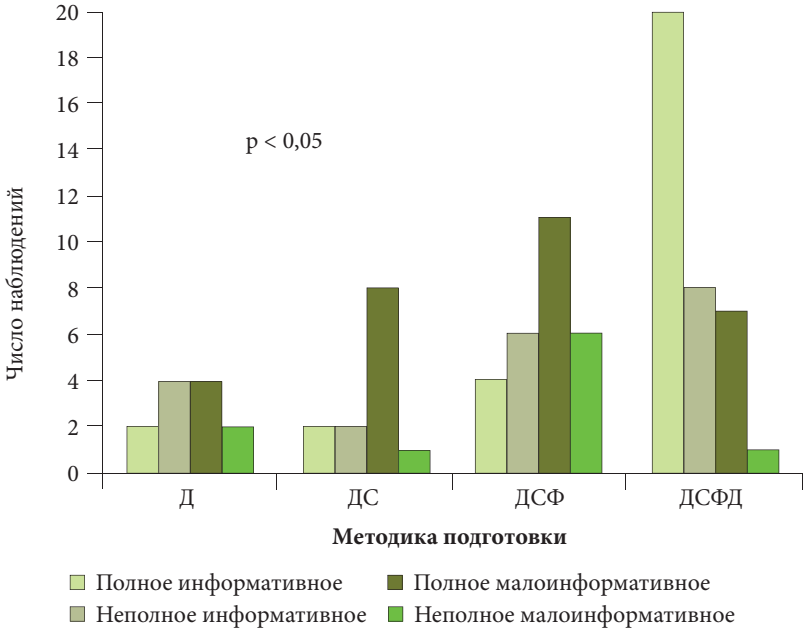
Таким образом, в результате использования вышеописанной методики полнота визуализации слизистой тонкой кишки в среднем достигла 96%, а время пребывания видеокапсулы в желудке значительно уменьшилось (рис. 2). Это позволило добиться более полной визуализации слизистой тонкой кишки практически на всем ее протяжении.

Таким образом, применение предложенной нами комбинированной схемы подготовки пациентов к капсульной эндоскопии позволяет значительно улучшить качество получаемого изображения и повысить информативность данного исследования при сохранении основных преимуществ методики, таких как неинвазивность, хорошая переносимость пациентами и отсутствие вредных воздействий на организм.

Для объективизации данных и анализа полученных результатов были разработаны оценочные критерии качества проведенного исследования.

Полнота обследования тонкой кишки оценивалась по следующим параметрам:

1. Наличие и характер содержимого в просвете тонкой кишки (препятствует или не препятствует осмотру).
2. Равномерная визуализация всех стенок тонкой кишки при продвижении видеокапсулы.
3. Прохождение видеокапсулой определенных анатомических структур: желудка, привратника и баугиниевой заслонки.



Д – подготовка диетой; ДС – диета + симетикон; ДСФ – диета + симетикон + Фортранс; ДСФД – диета + симетикон + Флит Фосфо-сода + домперидон.

Рис. 3. Результаты анализа полноты и информативности проведенных исследований в зависимости от метода подготовки

При соблюдении всех критериев исследование считалось информативным, при отсутствии одного из критериев – малоинформативным.

При анализе выделены следующие группы проведенных исследований.

Полное информативное исследование – исследование, при котором процент достоверной визуализации слизистой всех стенок тонкой кишки составлял 90% и выше. Результат анализа полученных изменений позволил установить или подтвердить диагноз, полученный другими методами исследования.

Полное малоинформативное исследование – исследование, при котором процент достоверной визуализации был таким же, однако выявленные изменения не соответствовали характеру предъявляемых жалоб или данным, полученным другими методами обследования.

Неполное информативное исследование – исследование, при котором не удалось достоверно осмотреть слизистую тонкой кишки на всем ее протяжении, однако изменения, выявленные на осмотренных участках пищеварительного тракта, позволили поставить или подтвердить ранее установленный диагноз.

Неполное малоинформативное исследование – исследование, при котором достоверно произвести осмотр слизистой тонкой кишки на всем протяжении не удалось и характер выявленных изменений на осмотренных участках не соответствовал предъявляемым жалобам или не выявлял изменений, зарегистрированных другими методами обследования.

По результатам проведенных исследований мы провели анализ зависимости полноты и информативности проведенных исследований от метода подготовки.

Результаты, представленные на рисунке 3, достоверно свидетельствуют об увеличении количества полных и информативных исследований при комплексной подготовке к проведению капсульной эндоскопии. Суммарный процент информативных исследований в группе больных с комбинированным методом подготовки – ДСФД (диета + симетикон + Флит Фосфо-сода + домперидон) – составил 77,7% ($p < 0,05$).

Рис. 4. Изображение различных отделов ободочной кишки при капсульной колоноскопии

Еще одним перспективным методом эндоскопической диагностики является капсульная колоноскопия. Разработанная компанией Given Imaging эндоскопическая видеокапсула для обследования толстой кишки представляет собой аналог тонкокишечной видеокапсулы, отличительными особенностями ее являются наличие двух видеокамер на концах капсулы и большая емкость аккумуляторных батарей. Капсула преодолевает верхние и средние отделы пищеварительного тракта в «спящем» режиме и активируется, попадая в слепую кишку. Время полного обследования толстой кишки эндовидеокапсулой занимает 8–12 часов. Особенностью проведения капсульной колоноскопии является невозможность осуществления инсуффляции в просвет толстой киши и аспирации содержимого. Поэтому к качеству подготовки капсульной колоноскопии предъявляются более высокие требования, чем к проведению традиционной колоноскопии. При соблюдении необходимых правил подготовки толстой кишки к видеокапсульному исследованию удается произвести неинвазивный осмотр толстой кишки на всем протяжении (рис. 4).

Комплексная подготовка к капсульной эндоскопии, включающая прием современных медикаментозных средств – пеногасителей (симетикон), слабительных средств (Флит Фосфо-сода), прокинетиков (домперидон), – позволяет проводить качественную неинвазивную диагностику различных трудно диагностируемых заболеваний ЖКТ.

Литература → С. 62

Разработчики системы видеокапсульной диагностики толстой кишки предлагают следующую схему подготовки к исследованию.

Подготовка начинается за 2 дня до исследования с соблюдения бесшлаковой диеты, приема 2,5 л жидкости в течение дня и препаратов сенны по 10 мг 4 раза в день. В день, предшествующий исследованию, исключается прием твердой пищи, разрешается употребление прозрачных бульонов, соков без мякоти, чая, кофе. Непосредственно подготовка толстой кишки начинается с употребления 2 л раствора ПЭГ с 19 до 21 часов, каждый литр выпивается небольшими порциями в течение 10–15 минут.

В день исследования полностью исключается прием пищи. С 7:00 до 8:30 осуществляется второй прием раствора ПЭГ в количестве 2 л, малыми порциями с интервалом 10–15 минут в течение 1–1,5 часов. В 9:15, через 45–60 мин после приема последней порции ПЭГ, пациент принимает эндоскопическую видеокапсулу.

Через 1 час проводится контроль локализации видеокапсулы в просвете пищеварительного тракта с помощью специального монитора, осуществляющего трансляцию видеокапсульных изображений в онлайн-режиме. При локализации видеокапсулы в просвете желудка производится однократный прием домперидона в дозировке 20 мг.

После попадания эндовидеокапсулы в тонкую кишку осуществляется дополнительное введение осмотического слабительного средства – раствора фосфата натрия (Флит Фосфо-сода) в дозировке 30 мл в 120 мл воды, затем пациент в течение часа выпивает еще 1 л воды. Через 3 часа после приема первой порции фосфата натрия проводится повторное введение препарата по описанной выше методике. Через 2 часа после приема последней дозы осмотического слабительного средства осуществляется мягкая стимуляция моторики толстой кишки однократным введением свечей бисакодила в дозировке 10 мг.

Данный метод подготовки и проведения исследования, примененный нами в 10 наблюдениях, позволил добиться качественного изображения слизистой толстой кишки практически у всех пациентов.

Анализируя первый опыт проведения капсульных колоноскопий, мы пришли к выводу, что данный вид эндоскопической диагностики может применяться в качестве скринингового метода исследования колоректального рака. Однако следует отметить, что при выявлении изменений в толстой кишке с помощью эндоскопической видеокапсулы необходимо выполнение колоноскопии с целью морфологической верификации патологического процесса и уточнения его распространенности.

Заключение

Новые методы неинвазивной эндоскопической диагностики пищеварительного тракта во многих случаях являются достойной альтернативой традиционным методам эндоскопической диагностики. Однако для получения достоверных информативных данных необходимо тщательное соблюдение методологии подготовки и проведения исследования. Комплексная подготовка к капсульной эндоскопии, включающая прием современных медикаментозных средств – пеногасителей (симетикон), слабительных средств (Флит Фосфо-сода), прокинетиков (домперидон), – позволяет проводить качественную неинвазивную диагностику различных трудно диагностируемых заболеваний ЖКТ.

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ФЛИТ ФОСФО-СОДА

ДЛЯ ПОДГОТОВКИ КИШЕЧНИКА К ИССЛЕДОВАНИЯМ И ОПЕРАЦИЯМ

реклама

ЛЕГКОСТЬ ОЧИЩЕНИЯ КИШЕЧНИКА

ФЛИТ ФОСФО-СОДА — ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА, ЕСЛИ ПРОЦЕДУРА НАЗНАЧЕНА НА ВРЕМЯ ДО ПОЛУДНЯ (УТРЕННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ)

ДЕНЬ ПЕРЕД ПРОЦЕДУРОЙ: ВРЕМЯ 07:00 1.	240 мл; 120 мл+45 мл; 240 мл	Вместо завтрака выпить один (или более) стакан жидкости. После завтрака растворить содержимое первого флакона в половине стакана прохладной воды. Выпить раствор и запить одним стаканом воды.
ВРЕМЯ 13:00 2.	240 мл; 240 мл; 240 мл	Вместо обеда выпейте три стакана жидкости.
ВРЕМЯ 19:00 3.	240 мл; 120 мл+45 мл; 240 мл	Вместо ужина выпить один (или более) стакан жидкости. После ужина растворить содержимое второго флакона в половине стакана прохладной воды. Выпить раствор и запить одним стаканом воды.

ФЛИТ ФОСФО-СОДА — ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА, ЕСЛИ ПРОЦЕДУРА НАЗНАЧЕНА НА ВРЕМЯ ПОСЛЕ ПОЛУДНЯ (ДНЕВНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ)

ДЕНЬ ПЕРЕД ПРОЦЕДУРОЙ: ВРЕМЯ 13:00 1.		Во время обеда можно легко перекусить. После обеда нельзя употреблять никакой твердой пищи.
ВРЕМЯ 19:00 2.	240 мл; 120 мл+45 мл; 240 мл 240 мл; 240 мл; 240 мл	Вместо ужина выпить один стакан жидкости. Растворить содержимое первого флакона в половине стакана холодной воды. Выпить раствор и запить одним стаканом прохладной воды. В течение вечера необходимо выпить, по крайней мере, три стакана жидкости.
ДЕНЬ ПРОЦЕДУРЫ: ВРЕМЯ 07:00 3.	240 мл; 120 мл+45 мл; 240 мл	Вместо завтрака выпить один стакан (или более) жидкости. После завтрака растворить содержимое второго флакона в половине стакана прохладной воды. Выпить раствор и запить одним стаканом прохладной воды. Пить жидкость можно до 8:00.

ООО "Ферринг Фармасетикалз",
115054, Москва, Космодамианская наб. 52/4,
Тел.: (495) 287 03 43
Факс: (495) 287 03 42
E-mail: info@ferring.ru
www.ferring.ru

Применяется по назначению врача.
Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
G/001/01/2012

FERRING PHARMACEUTICALS

[1] НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова

[2] ГКБ № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы

Эффективность препарата Санпраз (пантопразол) при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива

Д.м.н., проф. С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ[1], д.м.н., проф. С.А. ЧЕРНЯКЕВИЧ[2], к.м.н. И.В. БАБКОВА[2], к.м.н. П.Л. ЧЕРНЯКЕВИЧ[2], Е.К. МАЯТ[2]

Авторы описывают результаты исследования эффективности комплексного лечения острых язвенных гастродуоденальных кровотечений (ОЯГДК) с высоким риском рецидива у пожилых больных (28 человек). По данным срочного эндоскопического исследования, острые язвы были выявлены у 39,3% пациентов. Проведенное комплексное лечение включало эндоскопический гемостаз, базисную интенсивную антисекреторную и антихеликобактерную терапию. Доказана эффективность внутривенного болюсного введения с последующей непрерывной инфузией ингибитора протонной помпы Санпраз в снижении числа рецидивов кровотечения у пациентов с успешным эндоскопическим гемостазом. Произошла остановка язвенного кровотечения, наблюдалась тенденция к заживлению, лишь в двух случаях произошли рецидивы кровотечения из острых язв желудка.

Введение

Лечение острых язвенных гастродуоденальных кровотечений (ОЯГДК) остается актуальной проблемой медицины. В США частота встречаемости данной патологии составляет 60 на 100 000 населения без тенденции к снижению. При этом летальность составляет от 5 до 10% [1].

Несомненно, язвенная болезнь не является единственной причиной ОЯГДК. В настоящее время участились случаи язвообразования у пожилых больных в результате неконтролируемого приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обезболивающих и антитромботических средств. Ульцерогенными факторами могут являться ургентные состояния, а также сопутствующие заболевания [2].

По данным Л.А. Звенигородской (2007), язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пожилых пациентов характеризуется атипичным течением: болевой синдром часто отсутствует, как и сезонность; язва желудка диагностируется чаще, чем язва двенадцатиперстной кишки (ЯДК), – в 73% и 27% случаев соответственно; в 79% случаев кислотопродукция в желудке снижена; у 63% пациентов выявляется ишемическая болезнь сердца, у 27% – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [3].

Эти обстоятельства диктуют необходимость совершенствования всех этапов лечения больных с ОЯГДК.

Цели и задачи исследования

Целью исследования было определить эффективность комплексного лечения ОЯГДК с высоким риском рецидива, которое включает эндо-

скопический гемостаз, базисную интенсивную антисекреторную и антихеликобактерную терапию.

Задачи исследования:

1. Диагностика ОЯГДК и определение степени риска рецидива кровотечения на основании клинико-лабораторных данных и результатов экстренного эндоскопического исследования.
2. Определение эффективности лечения, включающего проведение эндоскопического гемостаза, профилактику рецидива кровотечения, парентеральное трехсуточное введение препарата Санпраз и антихеликобактерную терапию, с помощью динамического эндоскопического исследования.
3. Исследование секреторной функции на фоне лечения.
4. Оценка комплексного лечения ЯГДК с высоким риском рецидива кровотечения.

Отбор больных для исследования

В исследование включались больные с язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки различной этиологии, осложненным острым кровотечением с высоким риском рецидива (интенсивность по классификации Д. Форреста (John A. Forrest, 1974 [4]) – F IA, F IB; F IIA, F IIB).

Критерии исключения:

а) больные с перенесенным язвенным кровотечением, заживающей язвой (F III);

б) больные с низким риском рецидива кровотечения по клинико-лабораторным и эндоскопическим данным.

Материал исследования

В исследование включены 27 больных: 18 мужчин, 9 женщин. Средний возраст мужчин составлял 54 года, 3 (17,7%) мужчин в возрасте старше 65; средний возраст женщин – 72 года, 7 (66,7%) женщин старше 65 лет.

Язва желудка диагностирована у 16 больных (9 мужчин и 7 женщин), при этом в 3 случаях – сочетанная язва желудка и ДПК, у 3 больных – множественное изъязвление желудка, язва ДПК выявлена у 12 больных (9 мужчин и 3 женщины).

Исследование биопсийного материала у больных с язвой желудка не выявило признаков онкологического процесса.

После экстренного поступления больных в стационар проводилось срочное эндоскопическое исследование с целью диагностики причин острого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, определения риска его рецидива для последующей остановки и профилактики кровотечения.

Далее в условиях реанимационного отделения выполняли болюсное внутривенное введение в течение 30 минут 40 мг препарата Санпраз, разведенного в 100 мл физиологического раствора. Затем продолжали внутривенное введение с помощью инфузомата 160 мг препарата на 800 мл физиологического раствора. На 2-е и 3-и сутки вводили капельно 160 мг препарата. Антихеликобактерная терапия включала ежедневное внутривенное введение 500 мг метрогила и внутримышечное введение 250 мг амоксициллина 4 раза в сутки.

После констатации факта невысокого риска ОЯГДК большинство больных переводили из реанимационного в хирургическое отделение, где пациенты продолжали получать лечение Санпразом перорально по 40 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель. Антихеликобактерная терапия продолжалась в целом 14 дней: амоксициллин 1000 мг 2 раза, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

Результаты исследования

По данным срочного эндоскопического осмотра на момент поступления в клинику были выявлены следующие локализации язвы желудка:

- в пилорическом канале – у одного больного;
- на задней стенке желудка – у 4 больных;
- по малой кривизне желудка – у 3 больных;
- по большой кривизне желудка – у 2 больных;
- в теле желудка – у 3 больных;
- в антральном отделе – у 3 больных.

Размеры язвы желудка колебались от 4 до 80 мм (в среднем – 17,8 мм). Глубина язвенного поражения составляла от 1 до 7 мм (в среднем – 3,3 мм). В дне язвенного дефекта у 15 пациентов определялся тромбированный сосуд, диаметр которого колебался от 1 до 2,5 мм (в среднем – 1,7 мм). В одном случае дно язвы было покрыто сгустком крови.

Эндоскопически у 11 больных диагностировано остановившееся на момент осмотра кровотечение из язвы желудка. В 5 случаях были отмечены признаки продолжающегося кровотечения, при этом в одном случае кровотечение возникло в процессе исследования при ревизии прикрывающего язву сгустка.

Таким образом, эндоскопическая характеристика интенсивности язвенного кровотечения по классификации Д. Форреста в группе из 16 больных с язвой желудка представлена следующим образом: F IA – 3 больных, имело место струйное кровотечение из видимого сосуда; F IB – 1 больной, у которого определялось паренхиматозное кровотечение из дна язвы. У большинства больных признаков активного кровотечения не было: F IIA – 10 больных, у которых в дне язвы определялся тромбированный сосуд, у 2 больных был выявлен плотно фиксированный сгусток (F IIB).

Во всех 16 случаях проводился эндоскопический гемостаз как для остановки продолжающегося активного кровотечения, так и для профилактики рецидива кровотечения при наличии тромбированного сосуда или уплотнения сгустка. Комбинированный эндогемостаз применили у 10 больных (в 9 случаях инъекционный метод с помощью введения в края язвы адреналина и спирт-новокаиновой смеси сочетался с аргоноплазменной коагуляцией, в одном случае – с диатермокоагуляцией). В 4 случаях использовали только аргоно-плазменную коагуляцию, в 2 случаях для профилактики кровотечения было достаточно использования инъекционного метода, и у одного больного применили клипирование сосуда при наличии язвы Дьелафуа.

У большинства больных эндогемостаз был эффективным, признаков активного кровотечения при динамическом эндоскопическом исследовании не отмечено. Однако у 6 больных на 2–4-е сутки при осмотре сохранялась угроза рецидива кровотечения, несмотря на сформировавшийся струп, определялся сосуд в дне язвы, в связи с чем потребовались дополнительные мероприятия эндогемостаза.

Успешный эндоскопический гемостаз в сочетании с внутривенным болюсным введением Санпраза с последующей непрерывной инфузией и пероральным приемом препарата обеспечили остановку кровотечения и способствовали эффективному заживлению язвенного дефекта. Так, у 9 больных при контрольной гастроскопии на 14-й день наблюдалось уменьшение размеров язвенного дефекта в желудке, в среднем с 17,8 до 8,0 мм. В 2 случаях на 11–17-й день госпитализации достигнуто полное рубцевание язв желудка, в том числе у пациентки пожилого возраста с множественными и обширными изъязвлениями.

Летальный исход наступил в 2 случаях. В одном случае на 5-е сутки пребывания в стационаре у больной 73 лет с выраженной сопутствующей терапевтической патологией после успешной остановки кровотечения из язвы желудка развился острый инфаркт миокарда. Второй больной 75 лет, страдающий хроническим алкоголизмом, с отягощенным терапевтическим статусом, скончался на 18-е сутки от отека легких и постгеморрагической анемии. Больному четырежды проводился эндогемостаз в связи с кровотечением (F IIA) из язвы нижней трети желудка. После коагуляции тромбированного сосуда на 6-е сутки случился рецидив кровотечения, классифицированный как F IB; кровотечение было остановлено с помощью комбинированного эндоскопического гемостаза и повторного курса внутривенного введения Санпраза. Однако на фоне прогрессивного ухудшения состояния наступил летальный исход. Причиной смерти стал отек легких и постгеморрагическая анемия при наличии выраженной сопутствующей патологии. Однако, поскольку после комбинированного лечения Санпразом развилось повторное желудочно-кишечное кровотечение из язвы желудка, мы склонны считать, что у больного был рецидив острого осложнения язвенного процесса.

В исследование были включены 12 больных с язвой двенадцатиперстной кишки (ЯДК), осложненной желудочно-кишечным кровотечением. У 7 больных выявлена рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК с наличием активной язвы с признаками кровотечения, а у 5 пациентов – острая язва луковицы ДПК.

Были выявлены следующие локализации язвенного дефекта: задняя стенка луковицы – у 6 больных, передняя стенка луковицы – у 4 больных, множественные язвы луковицы ДПК выявлены в 2 случаях, в 1 случае язвенный дефект имел значительные размеры (полуокружность луковицы).

Размеры язвенного поражения ДПК колебались от 6 до 30 мм, в среднем 13,9 мм, глубина язв составила от 2 до 6 мм, в среднем 4,1 мм. Эндоскопическая характеристика интенсивности кровотечения классифицирована по шкале Д. Форреста: F IA – 1 больной с активным струйным артериальным кровотечением; F IIA – 7 больных, в дне язвы определялся тромбированный сосуд; F IIB – у 3 больных был выявлен плотно фиксированный сгусток; F IIC – в 1 случае в язвенном дефекте определялся солянокислый гематин.

Эндоскопический гемостаз проводился в основном с целью профилактики рецидива кровотечения и только в одном случае – для остановки продолжающегося кровотечения. Одному пациенту с остановившимся на момент осмотра кровотечением, классифицированным как F IIC, при отсутствии сосуда или сгустка в дне язвы гемостаз не выполняли.

В 4 случаях применялся сочетанный метод эндогемостаза, у 4 больных использовали инъекционный метод, и в 3 случаях – аргоноплазменную или диатермокоагуляцию. После проведенного эндогемостаза и назначенного по схеме внутривенного введения Санпраза высокий риск рецидива кровотечения на 2-е сутки сохранялся у 3 больных. В одном случае (F IIA) проведен повторный гемостаз с положительным эффектом. Еще у одного больного на 2-е и 4-е сутки сохранялись видимые тромбированные сосуды, что потребовало проведения повторного эндогемостаза, и только к 7-м суткам угроза рецидива кровотечения была ликвидирована.

Срочное хирургическое вмешательство выполнено одному больному с язвенной болезнью ДПК, рубцово-язвенной деформацией луковицы без признаков стенозирования, язвой луковицы значительных размеров (30 мм в диаметре) с активным струйным кровотечением (F IA). Проведенный комбинированный гемостаз был эффективным, кровотечение было остановлено, однако на 2-е сутки в дне язвы сохранялся тромбированный сосуд. Несмотря на повторный гемостаз и проводимую терапию ингибиторами протонной помпы (болюсное введение Санпраза), сохранялся высокий риск рецидива кровотечения, что послужило показанием к экстренной операции. На 2-е сутки после поступления больной был прооперирован: выполнено прошивание язвенного дефекта, пилоропластика. Послеоперационный период прошел без осложнений.

У остальных больных отмечена положительная динамика в заживлении язвенного дефекта, в 8 случаях уменьшение размеров язвы (в среднем с 13,9 до 8,7 мм). У 2 больных на 14-е сутки отмечено формирование рубца.

Летальный исход наступил в 2 случаях. Больной 86 лет с отягощенным терапевтическим статусом, острой язвой ДПК и остановившимся на момент осмотра кровотечением (F IIB) была эффективно проведена диатермокоагуляция, что подтвердилось при эндоскопическом осмотре на следующие сутки. В последующем на 4-е сутки у больной развился острый перитонит, паци-

Санпраз

для внутривенного введения

Пантопразол 40 мг
лиофилизат для
приготовления инъекций
во флаконе

**Точный, мощный
без лекарственных
взаимодействий.**

**Безопасность
прежде всего.**

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- При желудочно-кишечном кровотечении отсутствует риск лекарственного взаимодействия у пациенов, получающих политерапию
- Достоверно снижает частоту рецидивов кровотечения
- Уменьшает длительность госпитализации
- При назначении пантопразола отсутствуют эффекты подавления тромбоцитарного ответа на клопидогрель
- Наиболее подходящий ингибитор протонной помпы для пациентов, получающих антиагрегантную терапию

Регистрационный номер: ЛС-001183

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

реклама

ентка была экстренно прооперирована, на операции обнаружена гангрена прямой кишки, произведена резекция прямой кишки. Летальный исход наступил в ранний послеоперационный период. Причина смерти – сегментарный тромбоз в бассейне нижнебрыжеечных сосудов, приведший к некрозу толстой кишки и полиорганной недостаточности.

Во втором случае пациентке 50 лет с язвенной болезнью ДПК, кровотечением F IIA из язвы луковицы проводилась профилактика рецидива с помощью аргоноплазменной коагуляции с последующим внутривенным введением Санпраза. На 2-е сутки оценен положительный эффект от проводимого лечения (язвенный дефект без признаков кровотечения, покрыт фибрином). Однако на 4-е сутки произошло внезапное ухудшение состояния и наступил летальный исход. Причина – острый инфаркт миокарда.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность внутривенного болюсного введения с последующей непрерывной инфузией ингибитора протонной помпы Санпраз в снижении числа рецидивов кровотечения у пациентов с успешным эндоскопическим гемостазом.

Следует подчеркнуть, что в настоящее исследование были включены больные только с высоким риском ОЯГДК, при этом острые язвы были выявлены у 39,3% пациентов, а выраженная сопутствующая патология – у 42,8%.

У такого тяжелого контингента больных Санпраз оказался высокоэффективным препаратом «скорой помощи». В большинстве анализируемых случаев произошла остановка язвенного кровотечения и наблюдалась тенденция к заживлению язв.

У троих из 4 умерших больных кровотечение было остановлено: в одном случае из язвы желудка и в двух – из язвы ДПК. Летальный исход наступил от осложнений сопутствующих заболеваний.

Только у одного больного 75 лет, страдающего хроническим алкоголизмом, с заболеванием сосудов мозга, сердца и легких, после раннее перенесенного инсульта, было предпринято несколько попыток остановки и профилактики кровотечения из острой язвы желудка с повторным курсом внутривенного введения Санпраза. Таким образом, рецидив кровотечения с летальным исходом имел место в одном случае из 28 анализируемых больных, что составляет 3,57%.

Выводы

У больных с высоким риском рецидива кровотечения из язв дуоденальной и желудочной локализации эффективным средством лечения является эндоскопический гемостаз в сочетании с трехсуточным парентеральным введением 160 мг Санпраза (пантопразол) производства компании «САН фармасьютикалс» с последующим пероральным приемом препарата Санпраз и антихеликобактерной терапией.

Рецидив кровотечения на фоне комплексного лечения возник лишь у двух больных (7,1%) старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией из острых симптоматических язв желудка.

Литература → С. 62

NB

Препарат Санпраз® (пантопразол) компании «САН фармасьютикалс» представляет собой ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижает уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в париетальных клетках желудка.

Важной особенностью Санпраза является безопасность его сочетания при поликомпонентной терапии. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия с такими лекарственными средствами, как антипирин, диазепам, дигоксин, теофиллин, карбамазепин, диклофенак, фенитоин, нифедипин, кофеин, метопролол и этанол. Санпраз не влияет на эффективность гормональных контрацептивов с низкими дозами комбинированных оральных контрацептивов. Санпраз (пантопразол) обладает более низким сродством, чем омепразол, с ферментативной системой цитохрома P450, и не стимулирует его активность, в отличие от омепразола.

Препарат рекомендуют принимать во время или за 1 час до завтрака, при кратности приема 2 р/сут вторую дозу – за 1 час до ужина. Препарат принимают внутрь целиком, не размельчая и не растворяя, запивая достаточным количеством жидкости. После приема препарата внутрь пантопразол быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 2,5 ч и составляет 2–3 мг/л, при этом значение C_{max} остается неизменным при многократном приеме. Биодоступность – 65–77%.

Дозировка препарата и продолжительность курса лечения зависят от заболевания. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивном гастрите препарат назначают по 40–80 мг/сут. Курс лечения при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки составляет 2 недели, а при язвенной болезни желудка – 4–8 недель. Дозировка при рефлюкс-эзофагите – по 20–40 мг/сут, курс терапии – 4–8 недель. Для профилактики обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивных поражений на фоне длительного применения НПВП принимают по 20 мг/сут. Для эрадикации Helicobacter pylori назначают по 40 мг 2 р/сут в комбинации с противомикробными средствами. Курс терапии – 7–14 дней.

При эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), назначают по 40–80 мг/сут. Курс лечения – 4–8 недель.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек не требуется корректировка дозы.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ИНДУСТРИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «МЕДИЦИНА–2012»

ГК «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»
МОСКВА

24-25
МАЯ
2012

WWW.FORUMZDRAV.RU

Международная конференция
индустрии здравоохранения
«Медицина-2012»

Открытый Диалог
Группа Компаний

Организатор Конференции: Тел.: (499) 500-80-05; (495) 287-88-77; e-mail: orgcom@od-group.ru; www.od-group.ru

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Метеоризм. Зачем включать пеногасители в схемы лечения?

Д.м.н., проф. П.Л. ЩЕРБАКОВ

Пеногасители используются в схемах лечения синдрома повышенного газообразования, а также применяются при подготовке пациентов к проведению целого ряда клинических и инструментальных исследований, в частности УЗИ кишечника, эндоскопического осмотра желудочно-кишечного тракта. Все более широкое применение в практике врачей-эндоскопистов находит препарат Эспумизан® (симетикон), относящийся к данной группе лекарственных средств. Эспумизан® значительно облегчает проведение диагностики, обеспечивая максимальный доступ для осмотра исследуемого участка слизистой оболочки кишечника, и является высокоэффективным лекарственным средством для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным газообразованием в кишечнике.

Метеоризм (вздутие живота в результате скопления газов в кишечнике) является одним из проявлений так называемых «нижних» диспепсий. Повышенное газообразование в петлях кишки, урчание в животе, отхождение газов (флатуленция), сопровождающееся специфическим звуком, неприятный запах нередко доставляют человеку больше неудобств, чем даже появление острых болей в животе. Частые явления метеоризма могут вызывать не только чувство дискомфорта, но и стать причиной социальных конфликтов, напряженных отношений на работе и в семье [1, 2].

В среднем здоровый человек выделяет 0,5–1,5 л газов за 13–15 пассажей в сутки. В зависимости от степени выраженности поражений органов пищеварения, вызвавших появление метеоризма, флатуленция может проявляться учащением пассажей выхода газов и увеличением их объема. В тяжелых случаях флатуленция может сопровождаться интенсивными летучими кратковременными или длительными болями [3]. Болевые ощущения могут возникать при перерастяжении стенки кишки и напряжении брыжейки скапливающимися в просвете кишечника газами. После прохождения газового пузыря боли, как правило, купируются.

Причины повышенного газообразования в просвете кишечника разнообразны. Метеоризм является одной из самых ранних диспепсий, способной возникнуть у человека уже в первые дни после рождения. В его основе лежит, прежде всего, несовершенство или нарушение деятельности ферментной системы. Недостаток ферментов приводит к тому, что большое количество непереваренных остатков пищи попадает в нижние отделы пищеварительного тракта. В результате этого значительно активизируются процессы гниения и брожения с выделением большого количества газов. Нарушения ферментной системы могут возникнуть при несбалансированном питании, а также при различных поражениях, заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта (гастрит или дуоденит, панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, гепатит) [4, 5].

Фактором повышенного газообразования в кишечнике также является нарушение микробиоценоза толстой кишки. Углеводы и белки, получаемые человеком с пищей, усваиваются слизистой оболочкой кишки не полностью. Фрукты и овощи, особенно бобовые и грубоволокнистые культуры, содержащие большое количество целлюлозы, расщепляются кишечными бактериями

с образованием газов. В нормальных условиях большее количество газов поглощается бактериями-аэробами, также обитающими в кишке. При нарушении баланса между газпродуцирующими и газпотребляющими микроорганизмами возникает метеоризм.

Различные продукты, съедаемые человеком, могут явиться источником повышения количества газов в кишке. Помимо уже упомянутых бобовых культур и продуктов, содержащих грубую клетчатку, к ним также можно отнести сильногазированные напитки, продукты, вызывающие бродильные реакции (баранье мясо), или те, в которых самостоятельно протекают реакции ферментации и брожения (квас).

Еще одним механизмом возникновения метеоризма является нарушение моторики кишечника с развитием парезов после различных операций на брюшной полости. Замедление пассажа пищевых масс способствует усилению бродильных и гнилостных процессов с повышенным газообразованием. Образующиеся газы, скапливающиеся в просвете малоподвижной кишки, вызывают приступообразные боли.

Различные нервные расстройства, эмоциональные перегрузки также могут явиться причиной развития метеоризма. Перевозбуждение нервной системы может вызвать спазм гладкой мускулатуры кишечника. При этом замедляется перистальтика. Скапливающиеся газы перерастягивают кишку и вызывают болевые ощущения [6, 7].

Торопливая еда или разговоры, вредные привычки, например курение, употребление жевательной резинки во время еды также могут явиться причинами развития метеоризма. При всех этих состояниях происходит заглатывание воздуха. Проглоченный воздух может стать как причиной метеоризма, так и вызвать гибель анаэробных микроорганизмов, что приводит к развитию дисбиоза и усилению метеоризма.

Аккумулированные в кишечнике газы представляют собой пену со множеством мелких пузырьков, каждый из которых окружен слоем вязкой слизи. Эта слизистая пена, покрывающая тонким слоем поверхность слизистой оболочки кишки, затрудняет пристеночное пищеварение, снижает активность ферментов, нарушает усвоение питательных веществ. Из-за того что газовые пузырьки окружены густой слизью, нарушаются процессы их абсорбции кишечной стенкой. При этом усиливается пассаж газов по кишечной трубке.

Основным принципом лечения метеоризма является устранение, по возможности, причины повышенного газообразования. Возможные методы – коррективка диеты, восстановление микробиоценоза кишки, лечение имеющихся заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и др. Другим принципом является собственно выведение скопившихся газов из просвета кишки [1, 3].

Существует несколько групп препаратов, позволяющих достичь определенных результатов при удалении газов из кишечника.

Во-первых, это препараты, нормализующие перистальтику и способствующие скорейшему выведению газов из кишечника. К таким препаратам, в частности, относятся прокинетики и растительные средства, например настои укропа и фенхеля.

Во-вторых, это адсорбенты, которые способны поглощать избыточное количество газов и вместе с ними выводиться из организма. Наиболее известными препаратами этой группы являются активированный уголь и полифепан.

К сожалению, вышеназванные препараты не отвечают всем требованиям для лечения метеоризма. В первом случае непродолжительный ветрогонный эффект наступает через значительный промежуток времени после приема лекарственного средства. При использовании адсорбентов из просвета кишки вместе с газами могут удаляться микроорганизмы, минеральные вещества и витамины, недостаток которых впоследствии приходится компенсировать.

К третьей группе лекарственных средств, используемых при явлениях флатуленции, относятся пеногасители. Действие этих препаратов основано на высвобождении газов из слизистых пузырьков. Осаждение пены уменьшает общий объем, восстанавливает естественную абсорбцию газов через кишечную стенку, ускоряет интестинальный транзит и увели-

Пеногасители относятся к группе лекарственных средств, используемых при метеоризме. Действие этих препаратов основано на высвобождении газов из слизистых пузырьков. К препаратам этой группы относится Эспумизан®. Основным действующим компонентом препарата Эспумизан® является симетикон. Применение симетикона возможно в течение длительного времени без каких-либо побочных реакций.

Использование в практике врачей-эндоскопистов препарата Эспумизан® 40 значительно облегчило проведение как диагностических исследований, так и лечения. Эспумизан® 40 может использоваться у детей, в том числе грудного возраста, беременных женщин и кормящих матерей.

Подготовка исследуемого органа к осмотру с использованием эмульсии Эспумизан® 40 проводится как перед началом, так и во время эндоскопического исследования. За 5–10 минут до начала исследования пациенты принимают 20–40 мл эмульсии пеногасителя. Непосредственно в процессе эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки с применением эмульсии Эспумизан® 40 дополнительно выполняется прицельное отмывание пенистого секрета, расположенного на стенках органа.

чивает кумулятивную экскрецию газов. К препаратам этой группы относится Эспумизан®. Основным действующим компонентом препарата Эспумизан® является симетикон, который не растворяется в воде, не изменяет своей структуры и свойств под воздействием окислителей, является масло- и жиронерастворимым, резистентен к любым микроорганизмам. Симетикон выводится из организма в неизмененном виде, не всасываясь через кишечную стенку, не влияя на работу печени и почек, не нарушая микробиоценоз кишечника. Симетикон также никак не влияет на пищеварение, не нарушает всасывания витаминов, минералов и микроэлементов. Использование симетикона возможно в течение длительного времени без каких-либо побочных реакций [4, 7].

Пеногасители: применение при диагностике и лечении

Пеногасители используются не только для облегчения состояния больного при синдроме повышенного газообразования. Без применения лекарственных средств этой группы порой невозможно провести целый ряд клинических и инструментальных исследований, в частности УЗИ кишечника или эндоскопический осмотр желудочно-кишечного тракта [8, 9].

Эндоскопические методы исследования и лечения получили широкое распространение у пациентов различного возраста. Эзофагогастродуоденоскопия проводится как пожилым людям, так и новорожденным с первых дней жизни для диагностики и лечения различных аномалий и пороков развития.

Но в каком бы возрасте ни проводилось эндоскопическое исследование, какие бы задачи ни ставились перед врачом-эндоскопистом – проведение только диагностического осмотра отдельных участков слизистой оболочки или выполнение сложнейших эндоскопических операций, на каком бы оборудовании ни проводилось исследование – традиционный фиброэндоскоп или новейшая видеосистема с цифровым изображением, всегда должно соблюдаться одно правило – максимальный доступ и осмотр исследуемого участка слизистой оболочки.

Детальной оценке структурных изменений исследуемого органа, осмотру слизистой оболочки довольно часто препятствуют различные наложения на ее поверхности. Однако если слизь, желчь или кровь можно смыть, удалить электроотсасывателем, освобождая тем самым слизистую оболочку для осмотра, то с пенистым содержимым сложнее справиться традиционными методами.

Пенистый секрет, практически всегда обнаруживаемый при проведении эндоскопии, создает условия, при которых проводить исследование нередко становится невозможно. На поверхности слизистой оболочки возникают блики, препятствующие ее осмотру. Крупно- или мелкопузырчатая пена залепляет объектив эндоскопа, покрывает густым белесым слоем достаточно большие пространства слизистой оболочки или значительно затрудняет манипуляции

NB

Эспумизан® (симетикон) относится к группе пеногасителей – препаратов, уменьшающих газообразование в кишечнике. Универсальный препарат для лечения метеоризма любой этиологии. Механизм действия препарата основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, приводящего к их разрыву и последующему выведению из организма. Препарат инертен и организмом не усваивается.

Препарат выпускается в 3 формах: Эспумизан®: 25 капсул (40 мг симетикона в одной капсуле) в блистере; Эспумизан® 40: 100 мл эмульсии (40 мг симетикона в 5 мл, 40 мг в 1 мерной ложке) во флаконе (с мерной ложкой); Эспумизан® L: 30 мл эмульсии (40 мг симетикона в 1 мл – 25 капель) во флаконе с пробкой-капельницей и мерным колпачком.

Эспумизан® выпускается для взрослых и детей с рождения. Препарат специально создан для лечения колик у новорожденных и грудных детей (можно добавлять в бутылочку с детским питанием/питьем или давать из ложечки). Продолжительность применения зависит от выраженности симптомов. Эспумизан® можно применять в течение длительного времени.

Эспумизан® рекомендован для подготовки к ультразвуковому исследованию: предупреждает возникновение дефектов изображения, вызываемых пузырьками газа, улучшает качество визуализации при проведении УЗИ.

Эспумизан® можно применять также после операций. Эмульсия не содержит сахара и может применяться у больных сахарным диабетом.

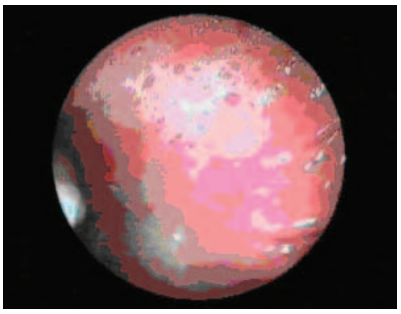


Рис. 1. Пенистое содержимое в просвете желудка

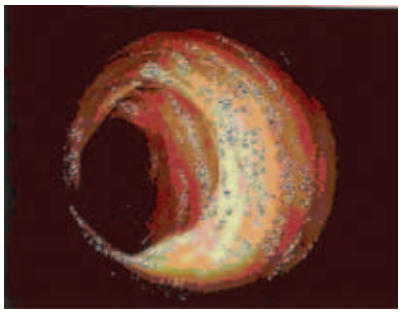


Рис. 2. Свободная для осмотра слизистая оболочка

в узком просвете тонкой кишки при выполнении эндоскопических операций. Удаление пенистого секрета традиционными способами (отсасывание, «сдувание») занимает достаточно много времени, к тому же полностью удалить его не всегда удается. Более того, при попытке удалить пенистое содержимое нередко возникает ситуация, обратная ожидаемой, – в ответ на введение воздуха в просвет кишки количество пены увеличивается, что сводит практически на нет все предыдущие усилия (рис. 1).

Наличие «чистой» слизистой оболочки во время эзофагогастродуодено- и колоноскопии значительно увеличивает вероятность выявления минимальных локальных изменений, позволяет быстро и детально осмотреть все отделы, произвести прицельную биопсию из подозрительных участков и другие манипуляции, что в конечном итоге повышает возможности ранней диагностики патологических изменений, в первую очередь раннего рака.

Кроме того, нельзя не считаться с тем, что эндоскопические исследования, с какой бы целью они ни выполнялись, часто являются психологической травмой для обследуемого. Поэтому удлинение продолжительности осмотра (часто необоснованное, связанное с невозможностью полноценного осмотра из-за наличия пены) может послужить дополнительным травматизирующим фактором.

И еще один факт нельзя не учитывать – удлинение времени осмотра приводит к повышенной «амортизации» дорогостоящего эндоскопического оборудования и преждевременному выходу его из строя.

Использование в практике врачей-эндоскопистов препарата Эспумизан® 40 значительно облегчило проведение как диагностических исследований, так и лечения. Прием пеногасителей за 15–20 минут до начала исследования в качестве предварительной подготовки больного, а также непосредственное использование при проведении эндоскопии позволили проводить осмотр слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта без каких-либо технических затруднений. После орошения слизистой оболочки такими препаратами в течение первых 30–40 секунд отмечается резкое уменьшение количества пузырьков пены (не только крупных, но и мелких и даже мельчайших). Слизь при этом, как правило, разжижается и легко удаляется с поверхности слизистой оболочки, открывая широкий доступ к исследуемому участку (рис. 2).

С целью повышения информативности эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта нами используется диагностический алгоритм, позволяющий квалифицированно проводить эзофагогастродуоденоскопию в любом возрасте, улучшить диагностику ранних форм рака и предраковых изменений желудка. Этот алгоритм лежит в основе современной модели организации эндоскопического исследования слизистой оболочки органов пищеварения и включает последовательные этапы выполнения эндоскопического исследования желудка, детальное описание всех диагностических манипуляций, а также условия и техническое обеспечение их проведения (рис. 3).

Адекватная премедикация и седация

↓

Подготовка исследуемого органа к осмотру с использованием препарата Эспумизан®40 (эмульсия 100 мл)

↓

Тщательная визуальная оценка минимальных изменений слизистой оболочки

↓

Хромогастроскопия

↓

Обязательная биопсия патологических изменений слизистой оболочки

↓

Диагностика H. pylori и типа гастрита

↓

Ультразвуковая эндоскопия

↓

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки из зоны ее патологических изменений

Рис. 3. Принципы и методики диагностики предопухолевой патологии и раннего рака желудка, ассоциированных с H. pylori (диагностический алгоритм)

Подготовка исследуемого органа к осмотру с использованием эмульсии Эспумизан®40 проводится как перед началом, так и во время эндоскопического исследования. За 5–10 минут до начала исследования пациенты принимают 20–40 мл эмульсии пеногасителя. Непосредственно в процессе эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной

Вследствие физиологической и химической инертности Эспумизан® 40 не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизмененном виде. Большая же часть введенного в желудок и кишечник пеногасителя удаляется из просвета этих органов через канал эндоскопа при помощи медицинского отсоса.

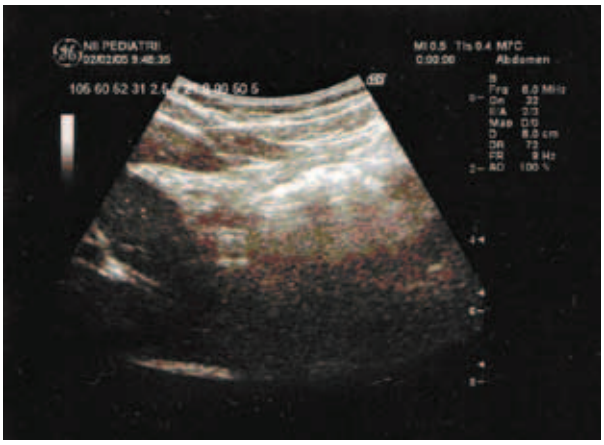


Рис. 4. УЗИ брюшной полости без применения пеногасителей. Смазанность контуров, артефакты

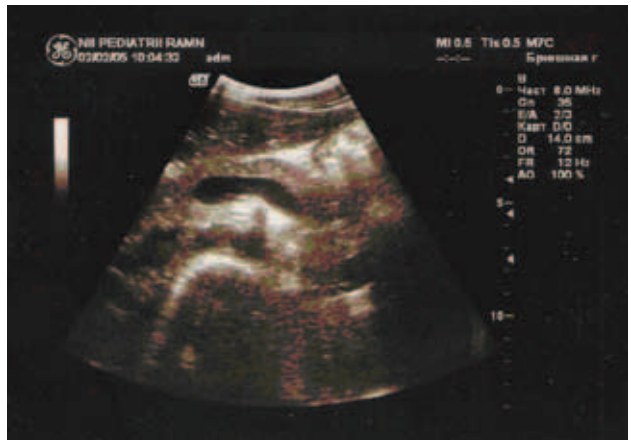


Рис. 5. УЗИ с применением эмульсии Эспумизан® 40. Четкое контурирование полых органов

кишки с применением эмульсии Эспумизан® 40 дополнительно выполняется прицельное отмывание пенистого секрета, расположенного на стенках органа. Раствор для такой манипуляции приготавливается перед исследованием: в 500 мл дистиллированной воды комнатной температуры разводится 50 мл эмульсии Эспумизан® 40. Введение такого раствора в просвет исследуемого органа осуществляется при помощи шприца объемом 20 мл через инструментальный канал эндоскопа.

При введении пеногасителя в желудок или кишечник находящиеся там пузырьки разрушаются, пенистый секрет превращается в жидкость, которая легко удаляется через канал эндоскопа из просвета органа. При проведении исследования не отмечается никаких побочных действий препарата, так как вследствие физиологической и химической инертности Эспумизан® 40 не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизмененном виде. Большая же часть введенного в желудок и кишечник пеногасителя удаляется из просвета этих органов через канал эндоскопа при помощи медицинского отсоса.

Использование Эспумизан® 40 позволяет значительно повысить качество исследования не только при проведении эндоскопии, но также и при других инструментальных исследованиях органов брюшной полости, в частности при ультразвуковом исследовании [10].

Для успешного проведения ультразвукового сканирования различных органов брюшной полости между датчиком и кожей необходим плотный контакт, чтобы не возникало помех и артефактов на экране монитора, вызываемых прослойкой воздуха. С этой целью используется специальный гель, создающий «единую» среду, переходящую с поверхности датчика на кожу пациента. Находящийся в просвете полых органов газ также становится препятствием для прохождения ультразвукового сигнала, или прохождение сигнала искажается, проявляясь на экране монитора помехами, дополнительными шумами и артефактами. При этом внутренние контуры кишечника оказываются размытыми или, нередко, вообще не определяются (рис. 4).

В то же время иногда бывает крайне необходимо оценить состояние стенки желудка или других полых органов, определить наличие и количество жидкости и другого содержимого, находящегося в исследуемых органах. Удаление газов из просвета желудка и кишечника значительно облегчает проведение ультразвукового исследования, улучшает четкость получаемого изображения и тем самым повышает диагностическую ценность исследования. Для удаления избыточных газов из просвета полых органов также используются пеногасители. На основании проведенных нами исследований наилучший результат был получен при применении эмульсии Эспумизан® 40 в возрастной дозировке за 25–30 минут до начала исследования при проведении эхографического сканирования желудка, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей и за 40–50 минут при исследовании кишечника. Изображение при этом становится четким, контурируются стенки полых органов, легче проводится дифференциальная диагностика (рис. 5).

Таким образом, Эспумизан® 40 является высокоэффективным лекарственным средством для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным газообразованием в кишечнике. Препарат может использоваться для детей, в том числе грудного возраста, беременных женщин и кормящих матерей. Широкое клиническое применение диагностического алгоритма, основанного на новой методике подготовки к эндоскопическому исследованию с помощью препарата Эспумизан®40, повышает методичность проведения эндоскопического и ультразвукового исследования желудка, позволяет существенно улучшить визуализацию слизистой оболочки различных отделов органов пищеварения, в том числе и раннюю диагностику предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка.

Литература → С. 62

реклама

Эспумизан®

- от избыточного газообразования
- от колик и вздутия живота

В животе шум и гам – принимай Эспумизан®!

[1] ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России,

[2] ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития России

Значение внутрижелудочной pH-метрии для определения тактики лечения детей с болезнями желудка и двенадцатиперстной кишки

Д.м.н., проф. С.В. БЕЛЬМЕР[1], к.м.н. Т.В. ГАСИЛИНА[1], к.м.н. А.А. КОВАЛЕНКО[1], Л.М. КАРПИНА[2]

Внутрижелудочная pH-метрия позволяет достоверно выявлять дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы и проводить подбор антацидных и антисекреторных лекарственных препаратов. В статье приводятся результаты исследования, полученные при проведении внутрижелудочной pH-метрии. Использование специально разработанных алгоритмов позволило проводить более глубокие исследования особенностей действия различных антацидных и антисекреторных препаратов, сравнивать их между собой и на основе полученных данных определить место каждого препарата в лечении кислотозависимых состояний как у детей, так и у взрослых. Данный метод позволяет определить изменение желудочного pH у больного при приеме антацидного препарата. В процессе обследования выявлена недостаточная эффективность антацидных препаратов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Знание характера желудочной секреции имеет важное значение для правильной оценки состояния больного при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и назначения адекватной терапии. Изучение характера желудочной секреции имеет особое значение при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК), в частности при эзофагитах, гастритах, дуоденитах и язвенной болезни (ЯБ).

Использование внутрижелудочной pH-метрии при подборе антацидных и антисекреторных лекарственных препаратов

С целью оценки особенностей желудочной секреции у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), хроническим гастродуоденитом (ХГД) и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) сотрудники кафедры госпитальной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и отделения гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (Москва) используют методы внутрижелудочной pH-метрии (приборы «Гастроскан-5» и «Гастроскан-24», ГНПП «Исток-Система»).

Для внутрижелудочной pH-метрии применяются зонды с 1–5 датчиками, расположенными по его длине. При использовании во время исследования зондов с 5 датчиками дистальный датчик может располагаться в двенадцатиперстной кишке, второй датчик – в антральном отделе желудка, третий – в теле желудка, четвертый – в кардиальном отделе желудка, пятый (проксимальный) датчик – в пищеводе. При использовании во время исследования зондов с 3 датчиками дистальный датчик располагается в антральном отделе желудка, второй датчик – в теле желудка, а третий (проксимальный) датчик – в кардиальном отделе. Это позволяет одновременно получать раздельную информацию о pH в различных отделах желудка. Замеры pH проводятся непрерывно (в реальном масштабе времени) в течение 30 минут до стимуляции и в течение 1 часа после стимуляции. Кроме того, внутрижелудочная pH-метрия позволяет достоверно выявлять дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы и, что очень важно, осуществлять подбор антацидных и антисекре-

торных лекарственных препаратов. Прибор «Гастроскан-24» позволяет проводить суточный мониторинг желудочной кислотности у детей и осуществлять подбор лекарственной терапии.

Основными целями внутрижелудочной pH-метрии являются: оценка индивидуальных особенностей желудочного кислотообразования и подбор рационального режима назначения антацидных и антисекреторных препаратов; обеспечение адекватной терапии кислотозависимых состояний, с тем чтобы повысить как клиническую, так и фармакоэкономическую эффективность проводимого лечения.

Помимо традиционного метода внутрижелудочной pH-метрии, нами широко применяется собственная модификация метода, сущность которого заключается в следующем. После 30-минутной регистрации базального pH больным с нормацидностью или гиперацидностью дают принять антацидный препарат, после чего в течение 30 минут определяют реакцию секреторного аппарата желудка по следующим критериям:

- адекватная реакция (повышение значений pH до 4 и выше, сохраняющееся в течение 30 минут и более);
- неадекватная реакция (незначительное повышение значений pH (ниже 4) и/или быстрое возвращение к исходным показателям);
- отсутствие реакции.

Нами выявлен параллелизм между характером реакции на антацидный препарат и реакцией на стандартный стимулятор: выраженной гиперсекреторной реакции на стимулятор соответствует отсутствие реакции на антацид. Модификация метода позволяет отказаться от стимуляторов секреции и выяснить реакцию желудочного pH конкретного больного на конкретный антацидный препарат.

Для анализа реакции пациента на антацидный препарат рекомендуется использовать следующие параметры:

- ΔpH – значение, характеризующее увеличение показателя pH от исходного уровня;
- $t\Delta pH$ – значение времени, за которое происходит увеличение pH от исходного уровня;
- t – значение времени ощелачивающего действия препарата;
- S_1 – значение площади достижения ощелачивающего эффекта;
- S_2 – значение площади ощелачивающего действия препарата;
- S – значение общей площади ощелачивания;
- I – индекс ощелачивания.

Для расчета параметров использовались формулы:

$S_1 = \Delta pH * t\Delta pH/2$;

$S_2 = \Delta pH * (t - t\Delta pH)/2$;

$S = S_1 + S_2$;

$I = S/pH_{исх}$.

В качестве адекватных значений этих параметров нами были выведены следующие значения: $\Delta pH \geq 4$ ед.; $t\Delta pH \leq 5$ мин.; $t \geq 30$ мин.; $S_1 \leq 10$ ед.; $S_2 \geq 50$ ед.; $S \geq 60$ ед. Для правильной оценки площади достижения ощелачивающего эффекта предложен коэффициент $k = \Delta pH / t\Delta pH$. При значении $k \geq 0{,}8$ он отражает адекватность значения $S_1 \leq 10$ ед.

Подбор антисекреторных препаратов требует суточного мониторинга pH, который проводится с соблюдением следующих условий:

- отмена приема препаратов, влияющих на внутрижелудочную кислотность, не менее чем за 72 часа до исследования;
- стандартная диета и стандартное время приема пищи.

В течение первых 30 минут исследования оценивается базальная секреция (расчеты по значениям тела желудка), в течение дня – буферное действие пищи, наличие гастроэзофагеальных рефлюксов, а также эффективность и оптимальное время приема антисекреторного препарата. При оценке антисекреторного эффекта того или иного препарата используются такие понятия, как латентный период R, период действия T, процент времени значений pH > 4 ед. в период действия, площадь ощелачивания S и индекс ощелачивания I.

Для обработки данных мониторинга целесообразно оценивать получаемые показатели за сутки, в дневное и ночное время, а также в ночные периоды с 20 до 0 часов, с 0 до 4 часов и с 4 до 8 часов.

При обработке полученных результатов мониторинга рекомендуется использование такого понятия, как процент (доля) времени с определенной кислотностью в определенный промежуток времени (например, % времени с pH < 1,5 в период с 20 до 0 часов). Этот показатель отражает преобладание частоты гипер-, норма- или гипацидности во временном периоде и позволяет определить время назначения лекарственных препаратов, в том числе с учетом буферного действия пищи.

Буферное действие пищи оценивается после каждого приема пищи (5–6 раз в день). Критериями выраженного действия являются следующие показатели: подъем значений pH от первоначального уровня не менее 4 ед. и продолжительность действия не менее 20 минут.

Если во время суточного мониторирования желудочного pH больной принимает антацидные препараты, их эффективность оценивается по описанным выше критериям.

Нами было обследовано 285 детей с ЯБДК и ХГД, среди которых 251 ребенок первично поступивший, 34 – повторное поступление, 72 ребенка с ЯБДК и 210 – с ХГД. Диагноз ставился на основании клинических данных и результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС).

Особенности клинической картины ХГД и ЯБДК были подробно проанализированы во многих предшествующих работах, и данные настоящего исследования подтверждают выявленные ранее закономерности. При первом поступлении дети с ЯБДК достоверно чаще жаловались на боли по сравнению с детьми с рецидивом дуоденальной язвы (72% и 33% соответственно, $p < 0{,}05$). Диспептические жалобы отмечались примерно у четверти больных как при первом поступлении, так и в случае рецидива (26% и 22% соответственно). При пальпации определялась болезненность в эпигастральной и/или пилородуоденальной областях почти у всех детей с активной стадией заболевания (87% – при первичном поступлении, 85% – при рецидиве). При этом характер жалоб в целом

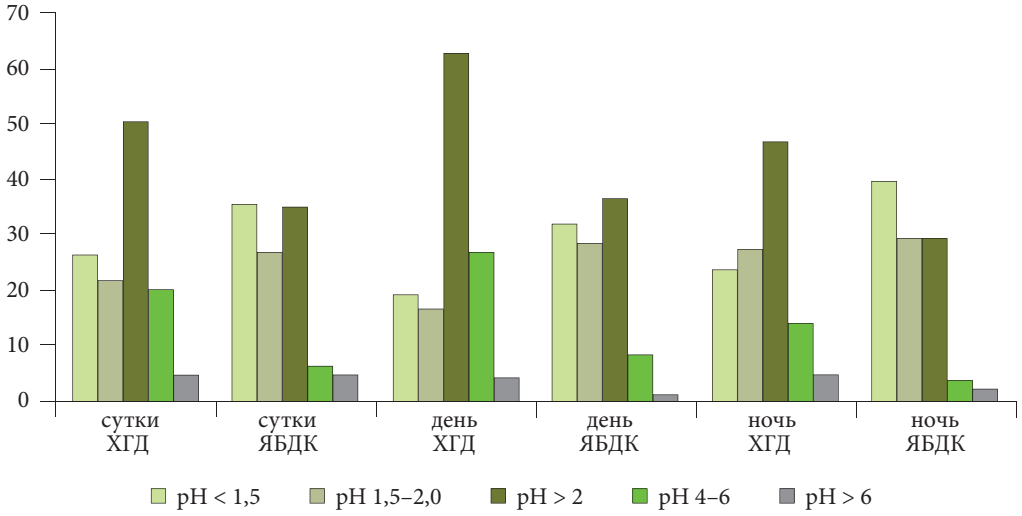


Рис. 1. Показатели кислотности при хроническом гастродуодените (ХГД) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в группе детей, не получавших лечение

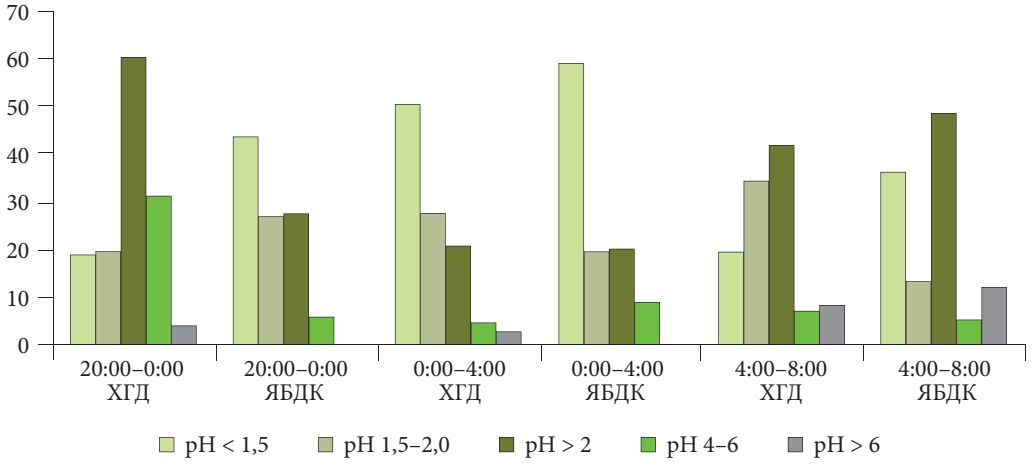


Рис. 2. Показатели кислотности при хроническом гастродуодените (ХГД) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в ночные периоды

не зависел от характера внутрижелудочного pH.

В процессе исследования было установлено, что для больных детей с ХГД и ЯБДК характерна относительно высокая частота желудочной гиперацидности в течение суток. В то же время средние значения внутрижелудочного pH при ХГД достоверно выше по сравнению с таковыми при ЯБДК. В течение суток pH > 2 также достоверно чаще наблюдается при ХГД. При анализе частоты отдельных значений pH в течение суток эти различия еще более усиливаются и прослеживаются как днем, так и ночью. В ночные часы внутрижелудочный pH смещается в сторону более кислых значений как при ХГД, так и при ЯБДК, особенно в период с 0 до 4 часов. В эти же часы доля гиперацидности достоверно выше при ЯБДК. Таким образом, желудочная гиперацидность, как фактор агрессии, выражена и при ХГД, и при ЯБДК, но в большей степени при ЯБДК, усиливаясь в ночное время с 0 до 4 часов (рис. 1, 2).

Наши исследования показали, что в активной стадии ЯБДК базальная гиперацидность наблюдается у 35% детей (41% – при первичном поступлении, 29% – в случае рецидива), а в стадии ремиссии – у 21% детей (достоверные различия при $p < 0,05$). Неадекватная реакция на антацидный препарат наблюдалась у 36,2% пациентов в активной стадии заболевания (36% при первичном поступлении, 37% – в случае рецидива) и в 28% в стадии ремиссии. При этом частота случаев гиперацидности не связана с длительностью заболевания.

Дуоденогастральные рефлюксы по данным внутрижелудочной pH-метрии были выявлены у 22% детей в активной стадии заболевания и у 9% – в стадии ремиссии (различия достоверны, $p = 0,0254$), гастроэзофагеальные рефлюксы – соответственно у 18% и 7% детей (различия достоверны, $p = 0,0187$). Таким образом, в активную стадию заболевания у 41% пациентов с ЯБДК выявляется желудочная гиперацидность, которая требует назначения антацидных и, особенно в случае неадекватной реакции на антацидный препарат, антисекреторных препаратов. С другой стороны, у большого числа детей с ЯБДК желудочная секреция не повышена и, следовательно, определяет иной терапевтический подход. Желудочная гиперацидность может быть связана как с врожденными особенностями секреторного аппарата желудка, так и с внешними воздействиями, наиболее значимым из которых является инфицирование пилорическим хеликобактером.

Влияние вегетативного статуса больного на внутрижелудочный pH является общепринятым положением. В нашем исследовании показано, что как при ХГД, так и при ЯБДК наиболее часто наблюдается базальная ваготония с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (81% при ЯБДК и 62% при ХГД). Ранее предполагалось, что патогенетическое значение ваготонии при ЯБДК заключается в стимуляции желудочной секреции, а симпатикотонии – в снижении кровоснабжения желудочной и кишечной стенки. Нами показано, что, действительно, при ХГД и ЯБДК при ваготонии чаще, чем при других состояниях, в желудке наблюдается pH менее 1,5. Причем при ЯБДК эти значения встречаются в 2 раза чаще, чем при ХГД (29,8% и 46,2% соответственно). В то же время при ХГД частота низ-

ких значений pH при симпатикотонии и гиперсимпатикотонии (в совокупности) наблюдается примерно такая же, как и при ваготонии (25,5%). Этот феномен в меньшей степени выражен при ЯБДК (14,4%), однако свидетельствует о возможности значительного внутрижелудочного закисления на фоне симпатикотонии. Одновременно эти наблюдения показывают различия механизмов реализации вегетативных влияний при ХГД и ЯБДК.

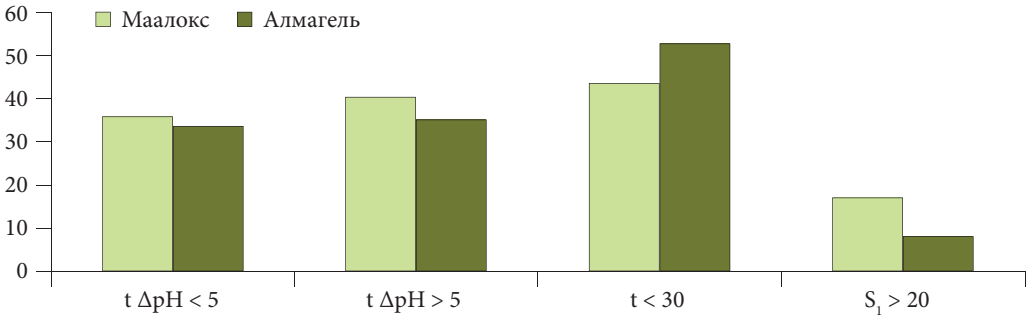


Рис. 3. Сопоставление антацидного эффекта препаратов Маалокс и Алмагель

Особенности влияния лекарственных средств на показатели внутрижелудочного pH

Учитывая ключевую роль антацидной и антисекреторной терапии в лечении больных с ХГД и ЯБДК, знание особенностей влияния различных лекарственных средств на показатели внутрижелудочного pH имеет принципиальное значение.

Оценка отдельных параметров реакции на антацидный препарат Маалокс показала, что у 59% детей препарат Маалокс вызывает адекватный подъем pH от исходного уровня, у 53% время этого подъема не превышает 5 минут, но адекватные значения общей площади ощелачивания отмечаются не менее чем у 42% детей при продолжительности действия препарата у 1/2 больных около 30 минут.

Отсутствие реакции на антацидный препарат Маалокс было выявлено у 24,67% обследованных детей, чаще при ХГД (в 86,5% случаев), чем при ЯБДК. При сопоставимых исходных значениях кислотности эффект Маалокса в среднем не отличается у детей с ХГД и ЯБДК и составляет около 4,2 ед. Общее время действия препарата составило в среднем 21–23 минуты как при ХГД, так и при ЯБДК.

На фоне приема Алмагеля подъем pH от исходного уровня составлял в среднем 4 ед. и достигался за 5–6 минут. Средняя продолжительность действия препарата не превышала 21 минуту, а адекватная реакция на Алмагель наблюдалась у 18,6% детей. Частота адекватных значений площади ощелачивания не превышает 35%.

У 50,75% обследованных больных наблюдалась неадекватная реакция на Алмагель, что выражалось в недостаточном подъеме pH в ответ на прием Алмагеля более чем у 1/2 больных, непродолжительности ощелачивающего действия Алмагеля у 77% больных и незначительной площади ощелачивания у большинства больных.

При приеме стандартной дозы Алмагеля отсутствие реакции на препарат было выявлено у 30,65%, одинаково часто как у детей с ЯБДК (47,37%), так и у детей с ХГД (52,63%).

При более низком исходном уровне pH время и площадь достижения ощелачивающего эффекта Маалокса выше, чем у Алмагеля, что свидетельствует о постепенном действии Маалокса, а более высокие показатели общей площади ощелачивания и индекса ощелачивания – о несомненной его эффективности. На фоне приема Алмагеля ощелачивающий эффект препарата возникает раньше, но менее продолжительный.

У детей с ЯБДК сравниваемые параметры достоверно не отличаются у обоих антацидных препаратов. У детей с ХГД различия ощелачивающего действия Маалокса и Алмагеля более выражены и подтверждают выявленные особенности эффективности этих препаратов. При этом Маалокс чаще оказывает адекватный ощелачивающий эффект у детей с ХГД, чем Алмагель. У детей с ЯБДК оба антацидных препарата чаще оказываются недостаточно эффективными для подавления выделенной кислоты.

Алмагель уступает Маалоксу по некоторым показателям. Так, адекватный подъем pH от исходного уровня отмечается у 60% обследованных детей, получавших Маалокс, адекватное время достижения антацидного эффекта – более чем у половины детей, у достоверно большего процента детей выявлена адекватная продолжительность действия препарата ($\chi^2 = 11{,}55$ при $p < 0{,}0005$). У большинства детей, получавших Алмагель, быстро наступает антацидный эффект, тем не менее остальные показатели ниже, чем на фоне Маалокса.

Описанные преимущества эффективности Маалокса хорошо прослеживаются в группе детей с ХГД. Однако у детей с ЯБДК адекватные подъем pH от исходного уровня, продолжительность действия препаратов, время достижения ощелачивающего эффекта и площадь ощелачивания наблюдаются с одинаковой частотой как на фоне Маалокса, так и на фоне Алмагеля. Единственный показатель, по которому Маалокс превосходит Алмагель у детей с ЯБДК, – площадь достижения ощелачивающего эффекта. При ЯБДК у более 60% детей отмечается ее адекватный показатель, тогда как количество детей с ХГД, имеющих аналогичный показатель, не достигает и 50% ($\chi^2 = 10{,}71$ при $p < 0{,}001$).

Таким образом, Маалокс и Алмагель демонстрируют достаточно высокую эффективность ощелачивающего действия с некоторым преимуществом препарата Маалокс (рис. 3). Однако можно отметить, что у детей с ХГД ощелачивающее действие препаратов превосходит таковое у детей с ЯБДК, при этом Маалокс оказыва-

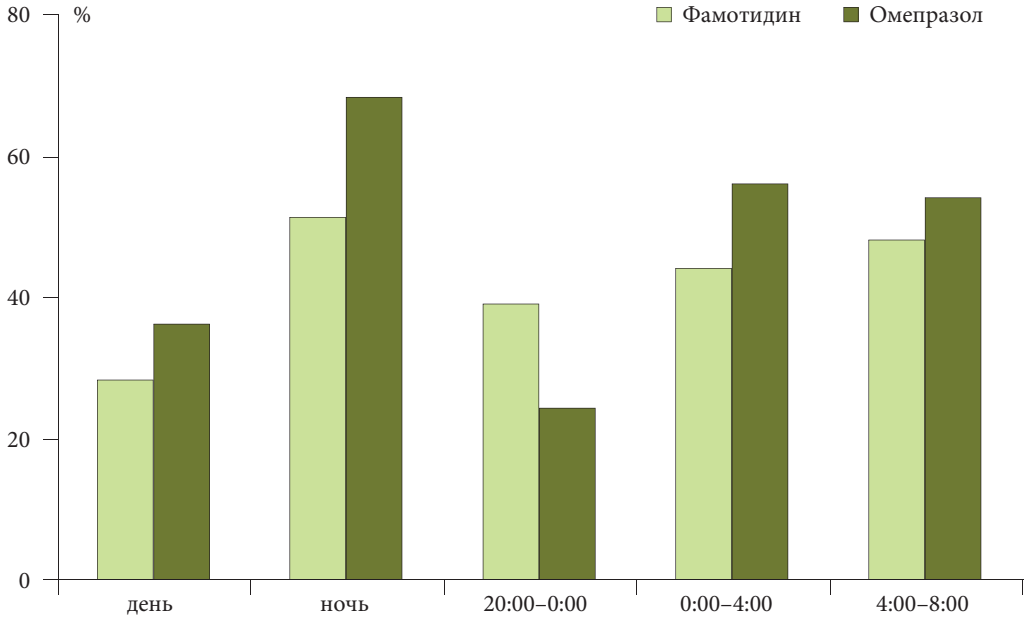


Рис. 4. Показатель частоты pH > 4 в течение суток на фоне приема препаратов фамотидина и омепразола у детей с ЯБДК

ет более выраженный эффект, чем Алмагель. У детей с ЯБДК оба антацидных препарата все же недостаточно эффективны, что требует назначения антисекреторных средств.

По данным исследования эффективности блокатора H_2-гистаминовых рецепторов фамотидина из группы антисекреторных препаратов с применением описанных выше критериев, у детей с ХГД латентный период препарата более длительный, чем у детей с ЯБДК, и составляет около 4 часов. Период действия фамотидина в обеих группах продолжается около 7 часов. При сопоставимых исходных значениях кислотности у детей с ХГД достоверно выше уровень стимулированного pH, площадь и индекс ощелачивания, а также процент времени с pH > 4. Таким образом, у детей с ХГД кислотоподавляющее действие фамотидина более постепенное, но и более эффективное, чем у детей с ЯБДК.

При этом в период с 20 до 0 часов у детей с ХГД процент времени с гиперацидностью составляет 25,4%. Но начиная с 0 часов этот показатель резко снижается ($p < 0{,}0001$), уступая место щелочным значениям внутрижелудочного pH. При этом на протяжении более 70% времени регистрируются значения pH > 4 .

У детей с ЯБДК, получавших фамотидин, не наблюдается значительного ощелачивания, около 20% временного промежутка регистрируется гиперацидность. Однако процент времени с pH > 2 довольно высок и занимает более 50% времени с 0 до 4 и с 4 до 8 часов. При этом 2/3 этого показателя составляет доля значений pH > 4 ед.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у детей с ЯБДК и, в большей степени, у детей с ХГД фамотидин оказывает значительное ощелачивающее действие начиная с 0 часов ночи.

Результаты исследования эффективности препарата омепразол из группы блокаторов протонного насоса указали на эффективность данного лекарственного средства у детей с ЯБДК.

Латентный период препарата составляет в среднем около 4 часов. Период действия омепразола продолжается в среднем 5 часов. Подъем pH от исходного уровня составляет около 4,6 ед. Площадь и индекс ощелачивания – около 10 ед. и 6 ед. соответственно. В течение 38% времени на фоне приема омепразола регистрируются значения pH > 4.

В период с 20 до 0 часов у детей, получавших омепразол, показатель времени с гиперацидностью составляет 20%. В период с 0 часов доля гиперацидности составляет 21%. Начиная с 0 часов наибольший процент времени соответствует значениям pH > 2, достигая 52%, при этом на протяжении 48% времени регистрируются значения pH > 4. Доля гиперацидности снижается до 30% .

Процент гиперацидности ночью на фоне приема препаратов достоверно не различается, составляя 24–31%. У детей, получавших омепразол, выше доля нормацидности, чем у пациентов, принимавших фамотидин (22,7% и 8,9% соответственно, $\chi^2 = 7{,}29$ при $p < 0{,}01$) (рис. 4).

Таким образом, антисекреторные препараты основных фармакологических групп являются высокоэффективными в отношении их влияния на внутрижелудочный pH. У всех препаратов отмечается выраженный эффект в отношении pH в ночное время (более значительное у омепразола), что доказывается сопоставлением общепринятых фармакокинетических показателей. Вместе с тем индивидуальные особенности действия препаратов существенно влияют на эффективность проводимой терапии у отдельных пациентов, и выявить эти особенности без использования внутрижелудочной pH-метрии невозможно. В заключение следует отметить, что, используя современную pH-метрическую аппаратуру и специально разработанные алгоритмы, можно проводить глубокие исследования особенностей действия различных антацидных и антисекреторных препаратов, сравнивать их между собой и на основе полученных данных определить место каждого препарата в лечении кислотозависимых состояний как у детей, так и у взрослых. В практическом здравоохранении внутрижелудочная pH-метрия является ключевым методом, обеспечивающим индивидуализацию назначаемой терапии.

XIX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

Москва, 13–15 марта 2012 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2012 года в Москве состоится очередной Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей. Участие в Конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Специальные темы:

- Паразитарная патология в практике педиатра-гастроэнтеролога
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

В рамках Конгресса будет проходить цикл лекций, посвященный актуальным проблемам современной педиатрии, – Таболинские чтения.
Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.
Текущую информацию о Конгрессе Вы можете найти на сайте www.gastroportal.ru

Место проведения Конгресса:

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

Начало заседаний в 9-00

Все вопросы по поводу участия можно согласовать по телефону
(495) 936-94-74 и e-mail: rdcb2000@gmail.com (проф. Бельмер Сергей Викторович)
или по e-mail: gastropedclin@gmail.com
и телефону (495) 487-46-81 (проф. Хавкин Анатолий Ильич).

Почтовый адрес: 119517, Россия, Москва, Ленинский проспект, 117.
Российская детская клиническая больница. Кафедра детских болезней №2 РГМУ.
Проф. С.В. Бельмеру.

Оргкомитет Конгресса

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Клинические аспекты дисбактериоза кишечника

К.м.н. Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

В статье описаны факторы, приводящие к нарушению микробного состава кишечника, а также методы диагностики и лечения дисбактериоза. Лечебные мероприятия при дисбиозе проводятся с учетом характера и тяжести основного заболевания и заключаются в соблюдении диетических рекомендаций и применении препаратов, нормализующих кишечную микрофлору. Препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, подразделяются на пробиотики, пребиотики и синбиотики. Все большее применение находят препараты, содержащие эффективный сорбент и пребиотики, которые характеризуются высокими адсорбционными и каталитическими свойствами.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в изучении качественного и количественного состава микрофлоры, остается много спорных вопросов, связанных не только с диагностикой, но и с лечением дисбактериоза (дисбиоза) кишечника.

Термин «дисбактериоз» впервые был введен немецким врачом A. Nissle в 1916 г. и обозначал нарушения микрофлоры кишечника, связанные с изменением количества кишечной палочки. Более полное определение дисбактериоза дал российский микробиолог Л.Г. Перетц. Изучение роли микробиоты в жизнедеятельности человека привело ученого-биолога И.И. Мечникова к выводу о тесной взаимосвязи не только физического, но и духовного здоровья человека с изменением состава микрофлоры кишечника. В работах отечественного физиолога А.М. Уголева отражена современная теория пищеварения и затронуты вопросы, касающиеся физиологических функций микрофлоры человека. По мнению А.М. Уголева [1], под термином «дисбактериоз» следует понимать изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения физико-химических условий жизнедеятельности бактерий и других причин (физический, психический стресс, тяжелые заболевания, оперативные вмешательства, экстремальные условия, которым подвергается человек при длительном пребывании в нехарактерных для него зонах обитания, – спелеологические, высокогорные, подводные, арктические и антарктические зоны; различные загрязнения окружающей среды; иммунодефицитные состояния; нарушения пищеварения с попаданием значительного количества питательных веществ в среду микробного обитания; голодание и т.д.). Актуальность именно этого определения длительное время оставалась незыблемой.

В современном научном понимании дисбактериоз кишечника представляет собой клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [2]. Выраженный сдвиг видового и количественного соотношения микробов прежде всего приводит к подавлению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и размножению условно-патогенной.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что такое патологическое состояние, как дисбактериоз, не является заболеванием, а представляет собой лишь отклонение одного из параметров гомеостаза [3]. Дисбактериоз всег-

да вторичен, но, являясь по сути микробиологическим феноменом, часто сам выступает в качестве начального этапа формирования многих заболеваний или же усугубляет течение основного патологического процесса [4]. Тем не менее усилия врачей должны быть в первую очередь направлены на устранение причины, вызвавшей нарушение микрофлоры, а коррекция дисбиотических нарушений должна проводиться при наличии клинических проявлений данного синдрома.

В зарубежной литературе отсутствует понятие «дисбактериоз», а используется термин bacterial overgrowth syndrome – синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [3, 5, 6, 7]. Как правило, данный термин используется для описания дисбиотических процессов в тонкой кишке. Многие авторы считают необходимым разделять понятие «дисбиоз» на «дисбиоз тонкой кишки – СИБР» и «дисбиоз толстой кишки» [8, 9]. В норме избыточному росту бактерий в тонкой кишке противостоит нормальная и повышенная секреция соляной кислоты в желудке, ферменты желудочного сока, желчные кислоты, секреторный IgA, пропульсивная моторика тонкой кишки и наличие илеоцекального клапана, препятствующего проникновению бактерий из толстой кишки в подвздошную. Нарушение процессов пищеварения и всасывания, возникающее при подавляющем большинстве заболеваний органов пищеварения, сопровождается повышением бактериальной обсемененности тонкой кишки. Бактериальное обсеменение тонкой кишки приводит к преждевременной деконъюгации желчных кислот, снижению всасывания витаминов B_{12}, A, D, E и K, повреждению эпителия тонкой кишки, что усугубляет течение основного заболевания и требует обязательной коррекции [9].

Значение нормальной кишечной микрофлоры

В настоящее время известно, что микробиота кишечника представлена более чем 600 видами микробов, основными из которых являются бифидобактерии и семейство бактероидов. Концентрация бактерий резко возрастает в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке составляет 10^{11}–10^{12} бактерий на 1 г кишечного содержимого, при этом до 60% каловых масс содержат бактерии [10, 11]. Аэробные бактерии, представленные кишечными палочками, лактобациллами, энтерококками и др., составляют сопутствующую микрофлору. К остаточной микрофлоре относят стафилококки, клостридии, протеи и грибы. Установлено, что значительную часть бактерий составляют не выделенные в культуре, а новые микроорганизмы [12].

Важной деталью является тот факт, что взаимодействие между нормальной микрофлорой и организмом человека происходит в основном на поверхности слизистой оболочки кишечника, видовой состав бактерий которой существенно отличается от состава внутрипросветной микрофлоры [12].

На протяжении жизни человека комбинация преобладающих видов бактерий может меняться в зависимости от питания, образа жизни и возраста [13, 14]. Однако некоторые исследователи полагают, что на видовой состав микробиоты большее влияние оказывают генетические факторы, чем питание или факторы окружающей среды [15]. При проведении опытов на животных (класс млекопитающие) было установлено, что на состав микрофлоры стерильного от рождения потомства влияет характер родов, тип вскармливания, гигиенические мероприятия и применение лекарственных средств [16, 17]. Одними из первых заселяют кишечник бифидо- и энтеробактерии, которые путем влияния на экспрессию генов хозяина создают подходящую для себя среду обитания и препятствуют росту других бактерий, что и определяет дальнейший состав микробиоты [18, 19].

Нормальная кишечная микрофлора оказывает на организм человека ряд благоприятных воздействий. Одной из важнейших функций кишечной микрофлоры является обеспечение колонизационной резистентности, которая представляет собой совокупность механизмов, определяющих стабильный состав микрофлоры и предотвращение заселения организма хозяина посторонними микроорганизмами. Подобная функция обеспечивается за счет комплекса факторов антагонистической активности, адгезивных свойств различных представителей нормальной флоры и конкуренции с экзогенными микроорганизмами за рецепторы связывания и факторы питания [20]. Воздействие на эпителиальные клетки кишечника заключается в укреплении эпителиального барьера за счет индукции ингибитора комплемента, сокращения плотных контактов в апикальной мембране, блокирования белка плотных контактов и увеличения трансэпителиальной резистентности [21, 22, 23].

Существует много факторов, приводящих к нарушению микробного состава кишечника. Известно, что почти у всех больных с патологией ЖКТ имеются те или иные проявления дисбактериоза. Клинические симптомы кишечного дисбактериоза неспецифичны. Как правило, отсутствует прямая зависимость между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических изменений.

Резидентная микрофлора оказывает влияние на развитие иммунного ответа слизистой оболочки, стимулируя синтез иммуноглобулинов и цитокинов [24, 25, 26]. Выработка короткоцепочечных жирных кислот влияет на дифференцировку и пролиферацию эпителия, моторику кишечника [27]. Помимо этого, нормальная микрофлора активно участвует в пи-

щеварении и всасывании, а также синтезе витаминов и биологически активных веществ [28, 29, 30].

Факторы, влияющие на микрофлору кишечника

Существует много факторов, приводящих к нарушению микробного состава кишечника. Условно их можно подразделить на экзогенные и эндогенные. Из числа экзогенных факторов значение имеют: неадекватное питание с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов; злоупотребление алкоголем; воздействие бытовых и промышленных загрязнителей; физический и эмоциональный стресс. Значительные нарушения микробиоты с увеличением количества антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов возникают при длительном и бесконтрольном приеме антибиотиков широкого спектра действия. Помимо приема антибактериальных препаратов к дисбиотическим изменениям могут приводить употребление наркотических и местноанестезирующих веществ, прием слабительных, отхаркивающих, психотропных и многих других лекарственных препаратов [31]. К эндогенным факторам можно отнести острые и хронические заболевания ЖКТ, иммунодефицитные состояния различного происхождения, тяжелые хронические инфекции, заболевания обмена веществ, оперативные вмешательства и возраст (младенческий и старческий). Известно, что почти у всех больных с патологией ЖКТ имеются те или иные проявления дисбактериоза. Нарушения микрофлоры характеризуются снижением числа бифидо- и лактобактерий, нормальной кишечной палочки, увеличением количества энтерококков, стафилококков, протеев, клостридий, энтеробактерий, грибов рода Candida.

Препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, подразделяются на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

Клинические проявления кишечного дисбиоза

Клинические симптомы кишечного дисбактериоза неспецифичны. Как правило, отсутствует прямая зависимость между клиническими проявлениями и степенью дисбиотических изменений.

Так, например, клинические проявления СИБР могут полностью отсутствовать или быть одним из патогенетических факторов хронической рецидивирующей диареи. У ряда больных дисбиотические изменения микрофлоры могут приводить к тяжелой диарее со стеатореей, синдрому нарушенного всасывания и B_{12}-дефицитной анемии. Наличие большого количества эшерихий, клебсиелл, протеев, энтерококков, бактероидов и других представителей условно-патогенной микрофлоры способствует развитию воспалительных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, повышению ее проницаемости по отношению к пищевым и микробным антигенам. Эндогенные инфекции и эндотоксикозы вследствие массивной бактериальной транслокации чаще всего развиваются у больных с тяжелыми травмами, ожоговой болезнью, новорожденных и престарелых людей [8].

Условно-патогенные микроорганизмы, в том числе неспорообразующие анаэробные бактерии, не обладают органным тропизмом, поэтому клиническая картина при дисбиозе весьма разнообразна и не имеет нозологической специфичности.

Определенный интерес представляет достаточно специфичная клиническая картина псевдомембранозного колита, причиной которого является длительное употребление антибиотиков. Угнетение нормальной кишечной микрофлоры приводит к размножению облигатного анаэроба Clostridium difficile, который выделяет токсины А и В, обладающие патогенным влиянием на эпителий кишечника. Клиническими симптомами заболевания являются обильная водянистая диарея, нередко с примесью крови, повышение температуры тела и лейкоцитоз.

Кроме этого, клинические проявления дисбактериоза зависят от компенсаторных возможностей организма и могут быть не связаны с выявленными нарушениями в микрофлоре кишечника.

Современные методы диагностики нарушения микрофлоры кишечника

Для диагностики дисбактериоза применяются прямые и косвенные методы оценки состава микрофлоры кишечника. Прямой метод заключается в изучении содержимого тонкой кишки, полученного с помощью стерильного зонда. Содержимое толстой кишки чаще всего определяется при бактериологическом исследовании кала. Кроме этого, для диагностики применяются гистохимические, морфологические, молекулярно-генетические, комбинированные, нагрузочные пробы и др. [32].

Бактериологический метод получил наиболее широкое распространение в клинической практике, однако остается трудоемким, длительным по срокам выполнения и непригодным для скрининговых исследований.

Микробиологический метод, как правило, изучает от 14 до 25 показателей. Наиболее информативным методом является микробиологическое исследование с использованием анаэробного культивирования в биоптатах, полученных из разных отделов кишечника (используется, как правило, только в научных исследованиях) [33].

Газово-жидкостная хроматография (ГЖХ) представляет собой метод диагностики кишечной флоры по метаболитам (индикан, паракрезол, фенол, 14CO2, аммиак и др.). Спектр определяемых короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) позволяет сделать заключение о таксономическом положении всех микро-

бов, присутствующих в исследуемом материале. Преимуществом изучения КЖК является то, что они характеризуют преимущественно анаэробный спектр микроорганизмов, культивирование которых представляет большие технические сложности. ГЖХ может применяться в качестве экспресс-метода, однако его специфичность составляет 50–90%, а чувствительность – 25–100%.

Метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией [34] основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их естественного отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно определить до 170 видов бактерий и грибов [35].

Методы коррекции нарушения кишечной микрофлоры

Лечебные мероприятия при дисбиозе должны проводиться с учетом характера и тяжести основного заболевания. Обязательным условием является соблюдение диетических рекомендаций.

Все препараты, используемые для коррекции микрофлоры кишечника, принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики.

К пробиотикам относятся препараты, в состав которых входят вещества микробного происхождения, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма-хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса [8]. Это препараты, созданные на основе бактерий родов Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia, Enterococcus, Aerococcus или непатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромицет. Пробиотики, поступающие в кишечник, не только нормализуют состав и функцию микрофлоры, но и влияют на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма человека, нормализуя их. Пробиотики подразделяюся на монокомпонентные, многокомпонентные комбинированные (комплексные). Особое место занимают препараты, созданные на основе Saccharomyces boulordii. Данные препараты преодолевают «кислый барьер», не разрушаются антибиотиками, обладают прямым и антагонистическим действием против многих условно-патогенных микроорганизмов и повышают местный иммунитет.

Пребиотики применяются для стимуляции роста нормальной флоры кишечника, состоят из продуктов метаболизма нормальных микроорганизмов и компонентов, способствующих их росту, и представляют собой разновидность углеводов, не расщепляющихся в верхних отделах ЖКТ. Пребиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами человека и адсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта. Хорошо известными препаратами из этой группы являются препараты лактулозы и лекарственные средства, представляющие собой концентрат продуктов метаболизма сахаролитических и протеолитических представителей микрофлоры, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающих физиологические способности слизистой оболочки кишечника.

К синбиотикам относятся препараты, содержащие живые микроорганизмы и пребиотики. Как правило, это биологически активные добавки, входящие в состав функционального питания и обогащенные одним или несколькими штаммами представителей родов Lactobacillus и/или Bifidobacterium. В нашей стране используются: биовестин-лакто (содержит бифидогенные факторы и биомассу B. bifidum, B. adolescentis, L. plantarum), мальтидофилюс (мальтодекстрин и биомасса B. bifidum, L. acidophilus, L. bulgaricus), бифидо-бак (фруктоолигосахариды из топинамбура и комплекс из бифидобактерий и лактобацилл) и ламинолакт (комплекс E. faecium L-3, изолят соевого белка, морской капусты, растительных экстрактов).

С целью удаления из просвета кишечника условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов используются также различные энтеросорбенты.

Энтеросорбция претерпевает определенную эволюцию. Тенденции развития этого направления определяются технологическими возможностями создания энтеросорбентов, конкурирующих направлений методов детоксикации и метаболической коррекции. В качестве энтеросорбентов, применяемых в медицине, до сих пор в основном используются пористые углеродные адсорбенты, в частности активированные угли разного происхождения. В то же время существует большой класс природных полимеров на основе лигнина, хитина, целлюлозы, глин (алюмосиликаты, цеолиты) и др., имеющих высокие адсорбционные и каталитические свойства.

Хорошо зарекомендовали себя при дисбиозах низкой и средней степени выраженности, особенно с преобладанием запоров в клинической картине, препараты, сочетающие эффективный сорбент, и пребиотики, объединяющие преимущества природных полимеров.

Препараты, сочетающие эффективный сорбент, и пребиотики, объединяющие преимущества природных полимеров, по данным ряда клинических исследований, хорошо зарекомендовали себя у больных с синдромом раздраженного кишечника, при дисбиозах низкой и средней степени выраженности, особенно с преобладанием запоров в клинической картине, а также после курса антибактериальной или антихеликобактерной терапии.

Литература → С. 62

Когда показано применение урсодезоксихолевой кислоты?

Более полувека назад появился первый препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), а первое клиническое исследование его эффективности и безопасности было проведено в 1975 г. Первоначально урсодезоксихолевая кислота была рекомендована для растворения желчных камней и для лечения рефлюкс-гастрита. С тех пор показания к ее применению неуклонно расширяются: сегодня УДХК успешно применяется для лечения больных с острыми и хроническими заболеваниями печени – при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, хроническом активном и остром гепатите и др. Какие клинические проблемы позволяет решить назначение УДХК, какие алгоритмы и схемы терапии с использованием УДХК практикуются в настоящее время – эти вопросы обсуждали участники симпозиума «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика», прошедшего 12 октября 2011 г. в рамках XVII Российской гастроэнтерологической недели.

Профессор М.Ф. Осипенко

Урсодезоксихолевая кислота: универсальный гепатопротектор – и не только!

История применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения насчитывает много веков. Еще в древнем Китае и Японии желчь медведей, богатая УДХК, применялась в медицинских целях. Химическая структура УДХК была расшифрована в середине 30-х гг. XX века, а в 1954 г. профессором Т. Канасавой из Японии впервые был описан метод ее синтеза[1]. В 1957 г. был зарегистрирован первый препарат УДХК под торговым наименованием URSO производства компании «Токио Танабе» (Япония). С тех пор в разное время было зарегистрировано более 60 торговых наименований препарата УДХК.

Как отметила в начале своего доклада «Урсодезоксихолевая кислота сегодня» зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета НГМУ, профессор, д.м.н. Марина Федоровна ОСИПЕНКО, «препараты УДХК уже давно принадлежат миру, и это мир дженериков». В этой связи Марина Федоровна акцентировала внимание врачей на критериях выбора дженерического препарата УДХК. Самый важный фактор, по мнению докладчика, – это репутация производителя. Из представленных на российском рынке препаратов урсодезоксихолевой кислоты профессор М.Ф. Осипенко рекомендовала Урсосан производства чешской компании PRO.MED.CS Praha a.s. Причин тому несколько: во-первых, PRO.MED.CS Praha a.s. вот уже около 20 лет выпускает лекарственные препараты на территории Евросоюза на современном производстве, сертифицированном по стандартам GMP и ISO, а значит, несет полную ответственность за соблюдение всех требований, касающихся производства, хранения, экспорта/импорта, транспортировки лекарственных средств; во-вторых, компания присутствует на фармацевтических рынках 27 стран, имея там собственные представительства; в-третьих, PRO.MED.CS Praha a.s. занимается научными разработками именно в области гастроэнтерологии, проводит международные гастроэнтерологические симпозиумы (с 1995 г.) и другие научные и образовательные мероприятия, в том числе конкурсы научных работ в области гепатологии и гастроэнтерологии на соискание премии, посвященной памяти основателя компании доктора Р.О. Бареса.

Прежде чем приступить к главному вопросу, волнующему участников симпозиума, – какие клинические проблемы позволяет решить назначение УДХК, – профессор

[1] *Kanazawa T., Shimazake A., Sato T., Hoshino T.* Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid // Proc. Jpn. Acad. 1954. Vol. 30. P. 391–394.

Симпозиум «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика»

М.Ф. Осипенко остановилась на механизмах действия урсодезоксихолевой кислоты. Это гидрофильная нетоксичная желчная кислота, которая образуется из первичной хенодеоксихолевой кислоты под воздействием кишечной микрофлоры. УДХК составляет около 3% от общего пула желчных кислот. Гидрофобные свойства желчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: УДХК < холевая кислота < хенодеоксихолевая кислота < деоксихолевая кислота < литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности желчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны, благодаря чему они способны проникать в липидные слои, в том числе в клеточные мембраны и мембраны митохондрий, вызывая нарушение их функций и гибель. УДХК обладает низким гидрофильно-гидрофобным индексом, что объясняет отсутствие токсичности этой кислоты. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК замещает токсичные желчные кислоты и составляет около половины пула желчных кислот в желчи. Благодаря высокой полярности УДХК встраивается в мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ, стабилизирует их структуру и защищает клетки от повреждающего действия токсичных желчных кислот. УДХК уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет подавления его синтеза в печени и снижения секреции в желчь, повышает растворимость холестерина в желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике, способствует нормализации биохимических показателей крови, показателей гистологического исследования биоптатов печени. Механизмы действия УДХК активно изучаются на протяжении последних 50 лет, и спектр показаний к ее применению существенно расширился.

Применение УДХК показано прежде всего при заболеваниях, протекающих с холестазом, например, при первичном билиарном циррозе – прогрессирующем заболевании, приводящем к циррозу печени. Впервые для лечения первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) УДХК стала применяться в 1987 г.[2]. Было установлено, что УДХК значительно снижает уровень билирубина, в результате на ранних стадиях ПБЦ скорость прогрессирования заболевания снижается в 4 раза[3]. Доказано, что на ранних стадиях ПБЦ УДХК уменьшает перипортальное воспаление, дуктулярную пролиферацию, замедляет гистологический процесс, а на поздних – не влияет на фиброз[4].

Эра широкого применения УДХК, в том числе и для лечения ПБЦ, началась в 90-х гг. XX века. В результате в США потребность в трансплантации печени при ПБЦ начала снижаться с 1995 г., и эта тенденция сохраняется. Рекомендуется назначать УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут, эта дозировка была признана оптимальной.

Другим заболеванием, протекающим с холестазом, является первичный склерозирующий холангит (ПХС) – это хроническое прогрессирующее фиброзирующее воспаление желчных протоков, приводящее к билиарному циррозу. Причина заболевания неизвестна. Применение УДХК позволяет снизить частоту прогрессирования ПХС с 49% до 13%[5]. Оптимальная дозировка УДХК при ПХС составляет 13–20 мг/кг/сут, поскольку 6-летнее наблюдение применения более высоких доз УДХК (28–30 мг/кг/сут) при ПХС было признано нецелесообразным ввиду развития серьезных побочных эффектов (цирроз, ВРВ, холангокарцинома)[6]. При ПХС важно начать терапию на наиболее ранней стадии заболевания.

Кроме того, очень важным является назначение этого препарата у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, с перекрестным синдромом – аутоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит (АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ), а также алкогольным циррозом печени и наследственными заболеваниями печени (дефицитом α1-антитрипсина). Так, ПСХ при болезни Крона является показанием для назначения УДХК в дозировке 20 мг/кг/сут, что улучшает функцию печени и снижает риск развития рака толстой кишки при язвенном колите[7].

При желчнокаменной болезни (ЖКБ) УДХК является практически единственным доказанным фактором снижения риска камнеобразования. УДХК уменьшает секрецию холестерина, увеличивает растворимость холестерина и его кристаллов. Назначение УДХК в дозировке

---

[2] *Poupon R., Chrétien Y., Poupon R.E., Ballet F., Calmus Y., Darnis F.* Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? // Lancet. 1987. Vol. 1. № 8537. P. 834–836.

[3] *Corpechot C., Carrat F., Bonnand A.M., Poupon R.E., Poupon R.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. 2000. Vol. 32. № 6. P. 1196–1199.

[4] *Poupon R., Chazouillères O., Balkau B., Poupon R.E.* Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. № 3. P. 408–412.

[5] *Angulo P., Batts K.P., Therneau T.M., Jorgensen R.A., Dickson E.R., Lindor K.D.* Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. 1999. Vol. 29. № 3. P. 644–647.

[6] *Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., Mooney J., Sargeant C., Braaten J., Bernard T., King D., Miceli E., Schmoll J., Hoskin T., Thapa P., Enders F.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3. P. 808–814.

[7] *Pardi D.S., Loftus E.V. Jr., Kremers W.K., Keach J., Lindor K.D.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // Gastroenterology. 2003. Vol. 124. № 4. P. 889–893.

10 мг/кг/сут (не менее 500 мг/сут) также показано в группах риска при наследственной отягощенности ЖКБ, при операциях по поводу ожирения, при резекциях желудка, желудочно-кишечном анастомозе, при резекции подвздошной кишки, при полном парентеральном питании. При билиарном сладже и микролитиазе назначение УДХК в дозировке 8–10 мг/кг/сут на 3 месяца и более приводит к полному исчезновению патологических симптомов в 20,8% случаев, положительная динамика зафиксирована у 54% пациентов, отсутствие выраженного эффекта – у 25%[8].

При лечении вирусных гепатитов применение УДХК не оказывает влияния на вирусную нагрузку, но при этом достоверно снижает уровень трансферринемии, способствует снижению уровня активности гепатита. Еще одним показанием к применению УДХК является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Прием Урсосана приводит к улучшению биохимических и гистологических показателей и регрессии стеатоза[9].

Положительное влияние Урсосана отмечено при полипах желчного пузыря (при условии исключения факторов риска малигнизации: возраст старше 60 лет, размер полипа больше 10 мм в диаметре и др.), поскольку полипы чаще всего имеют холестериновую природу. При назначении Урсосана в стандартной дозировке в течение 6 месяцев положительный эффект был получен в 70% случаев. «УДХК может служить и дифференциально-диагностическим тестом, и методом лечения холестериновых полипов», – подчеркнула профессор М.Ф. Осипенко.

При функциональных расстройствах желчного пузыря независимо от того, первичные они или вторичные, а также их последствий (ЖКБ, холецистит и проч.) УДХК применяется для улучшения моторики и сократительной способности желчного пузыря, уменьшения выраженности висцеральной альгезии и воспаления[10]. «Хотя УДХК является гепатопротектором, ее универсальный антиапоптотический эффект был экспериментально подтвержден не только при поражениях печени, но и при заболеваниях нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона)[11]. Возможность применения УДХК для терапии этих и других заболеваний активно рассматривается сегодня», – заметила в завершение своего выступления Марина Федоровна Осипенко.

УДХК против холестерина

Профессор О.М. Драпкина

Профессор, д.м.н. Оксана Михайловна ДРАПКИНА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) в своем докладе «Холестерин и печень» подробно рассказала о том, как лечить больных, у которых одновременно наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и заболевания билиарного тракта. В начале докладчик напомнила слушателям некоторые биохимические аспекты обмена холестерина в организме: «Холестерин – это в первую очередь нужное организму вещество, которое содержится в клеточных мембранах, является предшественником синтеза стероидных гормонов и желчных кислот».

О.М. Драпкина отметила, что на формирование стеатоза печени оказывают влияние различные факторы – не только образ жизни человека и его диетические пристрастия, но и некоторые генетические дефекты или нарушения функции ключевых ферментов. Именно поэтому у некоторых больных изменения в печени довольно долго сохраняются на стадии стеатоза, а у других – быстро переходят в стадию гепатита, а затем цирроза и карциномы. Важное значение в развитии неалкогольного стеатогепатита имеет полиморфизм гена адипонутрина. Предполагается, что действие адипонутрина приводит к увеличению концентрации триглицеридов (особенно ЛПНП) за счет снижения диглицеридов и других видов липидов, что ускоряет развитие стеатоза и воспаления в печени. Частота развития стеатоза зависит от содержания триглицеридов в печени и частоты минорных аллелей по адипонутрину. Выше всего она оказалась у латиноамериканцев (43%), за-

[8] *Ardengh J.C., Malheiros C.A., Rahal F., Pereira V., Ganc A.J.* Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis // Rev. Assoc. Med. Bras. 2010. Vol. 56. № 1. P. 27–31.

[9] *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver*. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 12. P. 1537–1543.

[10] *Colecchia A., Mazzella G., Sandri L., Azzaroli F., Magliuolo M., Simoni P., Bacchi-Reggiani M.L., Roda E., Festi D.* Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 33. P. 5336–5343.

[11] *Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. № 9. P. 1721–1734.

тем – у европеоидов (33%) и ниже всего – у представителей африканской расы (24%).

Многие исследования также показали, что метаболический синдром (МС) и стеатоз связаны между собой. Согласно исследованиям, проведенным в Клинике пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, стеатоз печени при МС встречается в 100% случаев, артериальная гипертензия – в 88%, атерогенная дислипидемия с повышенным уровнем общего холестерина и ЛПНП, гипертриглицеридемией и снижением ЛПВП– в 52%, неалкогольный стеатогепатит – в 42%, ИБС – в 35%, билиарный сладж – в 32%, ЖКБ – в 20%, нарушенная толерантность к глюкозе – в 15%, сахарный диабет – в 10%, холестероз желчного пузыря – в 10% случаев. Риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с избыточной массой тела выше в 1,9 раз, у больных с ожирением – в 3,5 раз[12].

Преимуществами УДХК при лечении НАЖБП и МС являются: защита гепатоцитов (мембранстабилизирующий и цитопротективный эффект), уменьшение воспаления, антифибротический и антиапоптотический эффект, гипохолестеринемический эффект за счет уменьшения всасывания холестерина в кишечнике, уменьшения синтеза холестерина в печени, уменьшения экскреции холестерина в желчь, повышения экскреции печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

«Поскольку риск развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов очень велик, мы задумались о том, как их лечить, поскольку повышение уровня трансаминаз исключает возможность назначения статинов, – сообщила Ольга Михайловна. – У таких больных возможно совместное применение УДХК (750 мг/сут) и статинов (20 мг/сут). Если уровень трансаминаз превышает норму более чем в 3 раза, сначала назначается Урсосан, а затем при нормализации АЛТ и АСТ добавляются статины».

Способы борьбы с холестазом

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Николаевна ШИРОКОВА рассказала о российском опыте применения Урсосана при холестатических заболеваниях печени. При холестазе активируются различные адаптивные механизмы, направленные на противодействие повреждениям печени. Протективные механизмы включают изменения транспорта, синтеза и детоксикации желчных кислот (ЖК).

«В исследовании, проведенном на кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в течение трех лет мы проводили изучение гепатоцитарных и каналикулярных транспортных систем при холестазе, – рассказала Е.Н. Широкова. – В исследование были включены женщины, которые страдали холестатической формой алкогольной болезни печени (АБП) и ПБЦ. При наблюдении мы обратили внимание, что при АБП экспрессия переносчика желчных кислот OATP2 (OATP – organic anion transporting proteins) существенно снижена, что, с одной стороны, может являться результатом токсического воздействия алкогольного фактора, а с другой стороны, представляет собой защитный механизм, ограничивающий поступление токсичных ЖК в гепатоциты. Что касается пациенток с ПБЦ, была выявлена зависимость экспрессии OATP2 от стадии заболевания. Так, у пациенток с 3-й стадией заболевания экспрессия OATP2 была существенно меньше, чем у больных с 1-й и 2-й стадией. Снижение уровня OATP2 на фоне неизмененных показателей BSEP (BSEP – bile salt export pump) – белка-переносчика, осуществляющего транспорт желчных кислот в желчные канальцы, – отражает защитный механизм, ограничивающий аккумуляцию токсичных компонентов желчи в печени при холестазе за счет подавления базолатеральных транспортных систем и поддержания на исходном уровне каналикулярных экспортирующих помп»[13].

Д.м.н. Е.Н. Широкова

Пациентки в исследовании получали УДХК (препарат Урсосан) из расчета 13–15 мг/кг/день в течение полугода, после чего им была проведена повторная биопсия печени. Было доказано, что у пациенток с АБП на фоне терапии УДХК происходит достоверное повышение уровня OATP2.

У пациенток с ПБЦ на фоне терапии Урсосаном произошло повышение уровня BSEP. Таким образом, было доказано, что терапия УДХК стимулирует экспрессию базолатеральных транспортеров желчных кислот OATP2 и каналикулярных экспортирующих насосов BSEP,

[12] *Корнеева О.Н., Драпкина, Ивашкин В.Т.* Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2007.

[13] *Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.* Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 6. С. 8–11.

ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоцитах при холестазе.

По результатам 4-летней терапии Урсосаном было установлено, что УДХК по своему влиянию на нормализацию биохимических параметров наиболее эффективна у больных с 1-й стадией ПБЦ (происходит нормализация уровня трансаминаз, снижение уровня билирубина в 2,8 раза). Минимальный терапевтический эффект был отмечен у больных с 4-й стадией ПБЦ. «Положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических показателей на фоне терапии Урсосаном у пациентов с холестатической формой АБП и больных с ранними стадиями ПБЦ свидетельствует о высокой эффективности препарата при данных заболеваниях печени», – заключила Е.Н. Широкова.

Холестаз беременных: как помочь матери безопасно для плода

Профессор М.В. Маевская

Доклад профессора, д.м.н. Марины Викторовны МАЕВСКОЙ (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) был посвящен проблеме холестаза у беременных. Беременность – это физиологическое состояние. Тем не менее изменение гормонального фона может приводить к развитию той или иной патологии в организме женщины. Например, у беременной могут появиться сосудистые звездочки, пальмарная эритема. В первом триместре у беременных женщин может наблюдаться достаточно высокий уровень щелочной фосфатазы и сниженный уровень альбумина, однако уровень сывороточных трансаминаз должен быть всегда в пределах нормы – если этот показатель увеличивается, значит, речь идет о каких-то патологических изменениях. Из заболеваний печени у беременных чаще всего наблюдается желтуха, связанная с вирусным гепатитом, в первую очередь гепатитом А. На втором месте – внутрипеченочный холестаз беременных (ХБ), который приводит к увеличению концентрации желчных кислот в сыворотке крови[14]. В России, как и в странах Европы, ХБ поражает примерно 1% населения. Это транзиторное состояние связано с генетическими (наследственными), эндогенными и экзогенными факторами. Развитию холестаза в период беременности способствуют: предшествующие заболевания печени (хронический гепатит, ПБЦ, ПСХ, АИГ, болезнь Вильсона), острые заболевания печени, не имеющие связи с беременностью (острый вирусный гепатит, ЖКБ, синдром Бадда – Киари, лекарственный гепатит), а также заболевания, специфичные для беременности: неукротимая рвота беременных (может приводить к обезвоживанию организма и повышению трансаминаз в 10–20 раз), преэклампсия, HELLP-синдром. Факторами риска холелитиаза у беременных являются уменьшение секреции желчи, уменьшение секреции фосфолипидов, увеличение секреции холестерола и прогестеронопосредованное снижение тонуса гладкой мускулатуры.

ХБ вызывает неприятные ощущения (в частности, сильный кожный зуд, особенно на ладонях и подошвах), но это состояние разрешается спустя несколько недель после рождения ребенка. Однако холестаз беременных опасен тем, что увеличивает риск преждевременных родов на 11,7%, выход мекония в амниотическую жидкость – на 24,8%; дистресс плода при ХБ возникает в 7,15% случаев, внутриутробная смерть – в 0,4%[15].

Диагноз «холестаз беременных» ставится методом исключения. Уровни АЛТ и АСТ при ХБ в 20–60% случаев повышены в 2–10 раз, показатели билирубина нередко остаются в пределах нормы, уровень гаммаглютамилтранспептидазы (ГГТП) обычно не повышен, ЩФ может увеличиваться. У 50% женщин спустя 1–4 неделю после появления зуда возникает желтуха. Из других симптомов, распространенных при ХБ, тошнота и рвота встречаются в 5–75% случаев, абдоминальные боли – в 9–24%[16]. Уровень желчных кислот в сыворотке крови повышен в 10 и более раз. Обязательным является проведение УЗИ, которое может показать наличие обструкции желчных протоков, очаговых или диффузных поражений печени.

Говоря о принципах ведения пациенток с ХБ, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что в качестве препарата первой линии следует назначать УДХК. Рекомендуется

[14] *Geenes V., Williamson C.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 17. P. 2049–2066.

[15] *Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates // Hepatology. 2004. Vol. 40. № 2. P. 467–474.

[16] *Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1399–1405.

ступенчатое увеличение дозы препарата, но не более 20/мг/кг/сут. «УДХК не представляет опасности для плода, не вызывает побочных эффектов, облегчает состояние матери: кожный зуд проходит в течение двух недель, исчезают или уменьшаются абдоминальные боли. Уровень токсичных желчных кислот у пациенток, получавших терапию Урсосаном, был существенно ниже не только в сыворотке крови, но и в пуповинной крови, амниотической жидкости и в молозиве по сравнению с соответствующим уровнем у нелеченых беременных с холестазом», – отметила в заключение М.В. Маевская.

Урсодезоксихолевая кислота и ГЭРБ

Доцент, к.м.н. Татьяна Львовна ЛАПИНА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) рассказала о применении УДХК при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в докладе «Урсодезоксихолевая кислота при ГЭРБ – от теории к практике. Противоречия применения». Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к поражению нижнего отдела пищевода. Докладчик напомнила слушателям, что развитию ГЭРБ способствуют снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС); повреждающие свойства рефлюктанта – содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, забрасываемого в пищевод; нарушение опорожнения желудка; повышение внутрибрюшного давления; пептическая стриктура пищевода около НПС, являющаяся осложнением хронической ГЭРБ. На развитие заболевания влияют особенности образа жизни: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, ожирение, беременность, курение, факторы питания (жирная пища, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая пища). ГЭРБ проявляется в первую очередь изжогой, кислой отрыжкой, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед или в ночное время. Вторым по частоте проявлением данного заболевания является загрудинная боль, которая иррадиирует в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки. Возможны также легочные симптомы (кашель, одышка, чаще возникающие в положении лежа), отоларингологические (охриплость голоса, сухость в горле, тонзиллит, синусит, белый налет на языке) и желудочные симптомы (быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота). Наблюдения над группой из 442 больных показали, что в 54% случаев возникает неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), в 36% – эзофагит A–B, в 3% – эзофагит C–D, в 7% – пищевод Барретта[17].

Классическими повреждающими факторами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются желчные кислоты в составе желчи. При ГЭРБ очень часто встречается билиарный гастрит, или желчный рефлюкс-гастрит. Т.Л. Лапина рассказала о механизмах защитного действия УДХК, которая вытесняет агрессивные желчные кислоты из пула желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, оказывает холеретический эффект. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой протеинкиназы А ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот, индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение

К.м.н. Т.Л. Лапина

гидрофобных желчных кислот в кишечник. УДХК также оказывает цитопротективный эффект: она встраивается в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что приводит к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам. Кроме того, УДХК оказывает антиапоптотический эффект: снижение количества ионизированного Са в клетках предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Иммуномодулирующее действие УДХК осуществляется за счет уменьшения экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах и снижения продукции противовоспалительных цитокинов. «Несмотря на то что исследования, посвященные механизмам действия УДХК, проводятся редко, можно с уверенностью говорить о применимости УДХК при желчном рефлюксе и, возможно, при пищеводе Барретта как препарата многопланового действия, обладающего цитопротективным эффектом», – подытожила свое выступление Т.Л. Лапина.

[17] *Koek G.H., Sifrim D., Lerut T., Janssens J., Tack J.* Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus // Gut. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1056–1064.

XVII Российская гастроэнтерологическая неделя
Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Заболевания печени у онкологических больных: междисциплинарные аспекты

Как известно, между поражениями печени и онкологическими заболеваниями существует довольно тесная связь, причем вектор «причина – следствие» в данной связке может быть направлен как в одну, так и в другую сторону. Так, онкологические заболевания печени нередко являются результатом инфицирования онкогенным вирусом, например HCV. С другой стороны, агрессивная химиотерапия онкологических заболеваний часто приводит к развитию лекарственного гепатита.
Однако независимо от того, является ли поражение печени первичным или возникло в результате лечения онкозаболевания, пациент должен получать гепатопротекторы. Специалисты рекомендуют отдавать предпочтение высококачественным препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в результате клинических исследований, – таким как Гептрал производства компании «Эбботт». Роли данного средства в комплексной терапии онкологических заболеваний был посвящен симпозиум, прошедший 12 октября 2011 г.

К.м.н.
П.О. Богомолов

Хронические вирусные инфекции у онкологических больных

Практикующим специалистам хорошо известно, что вирусные гепатиты у онкологических больных являются отнюдь не редким явлением. Однако официальная статистика, как отметил в начале своего выступления заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н. П.О. БОГОМОЛОВ, на сегодняшний день располагает очень ограниченными данными, согласно которым 15% пациентов с гемобластозами страдают также хроническим гепатитом С. К сожалению, данных по распространенности HCV у пациентов, страдающих раком легких, желудка, поджелудочной железы и других органов, на сегодняшний день не существует, что затрудняет определение роли HCV и HBV в онкогенезе.

Каков же должен быть алгоритм действий лечащего врача при обнаружении у онкологического пациента вирусного гепатита того или иного типа? Павел Олегович Богомолов так ответил на этот вопрос: для начала врач должен определить, является ли пациент курабельным. Если да, необходимо назначить лечение, не зависящее от наличия у больного вирусной инфекции. Дело в том, что на лечение гепатита, как правило, просто нет времени, поэтому врач должен ограничиться определением функционального состояния печени.

Заниматься лечением вирусной инфекции или нейтрализацией вредного воздействия химиотерапии имеет смысл лишь в тех случаях, когда онкологический пациент благополучно перенес радикальное лечение и готов к следующему этапу терапии. К тому же не следует забывать, что любые лечебные мероприятия должны назначаться с учетом влияния имеющихся заболеваний на прогноз (рис. 1).

Так, пациенты, инфицированные вирусом гепатита В, могут находиться в одном из трех состояний: носительство HBsAg (небольшое повышение уровня трансаминаз или его отсутствие, отрицательный результат анализа на HBsAg и низкая, менее 10^4 коп/мл, вирусная нагрузка), иммуноактивный

гепатит В (уровень АЛТ более чем в два раза превышает верхнюю границу нормы, в крови обнаруживается более 10^4 коп/мл вирусной ДНК) и иммунотолерантный гепатит В (АЛТ повышена не более чем в 2 раза, однако результаты анализа на HBsAg положительные, а вирусная нагрузка превышает 10^4 коп/мл).

При этом следует помнить, что при определенных условиях данные «фазы» гепатита В могут переходить одна в другую. К сожалению, химиотерапия (особенно с применением глюкокортикостероидов (ГКС)) является фактором, способствующим превращению «неактивного» носительства HBsAg в хронический гепатит (рис. 2). Более того, известен механизм активации репликации вируса гепатита В на фоне иммуносупрессии ГКС (рис. 3).

Взаимосвязь между активностью вируса (величиной вирусной нагрузки) и вероятностью развития цирроза печени и других неблагоприятных последствий заболевания считается доказанной, а значит, мы имеем полное право относить химиотерапию с ГКС к факторам риска развития цирроза.

Эксперты очень авторитетной профессиональной организации гепатологов – American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) – рекомендуют проведение всем онкологическим больным, являющимся носителями HBsAg, профилактической противовирусной терапии синтетическими нуклеотидами и нуклеозидами параллельно с курсом химиотерапии с целью уменьшения вероятности реактивации вируса гепатита В в организме пациента.

Осветив вопросы лечения онкологических больных с HBV, П.О. Богомолов обратился к проблемам терапии пациентов, инфицированных HCV. Классической ошибкой, допускаемой при ведении таких больных, по мнению докладчика, является назначение противовирусной терапии еще до начала лечения у онколога.

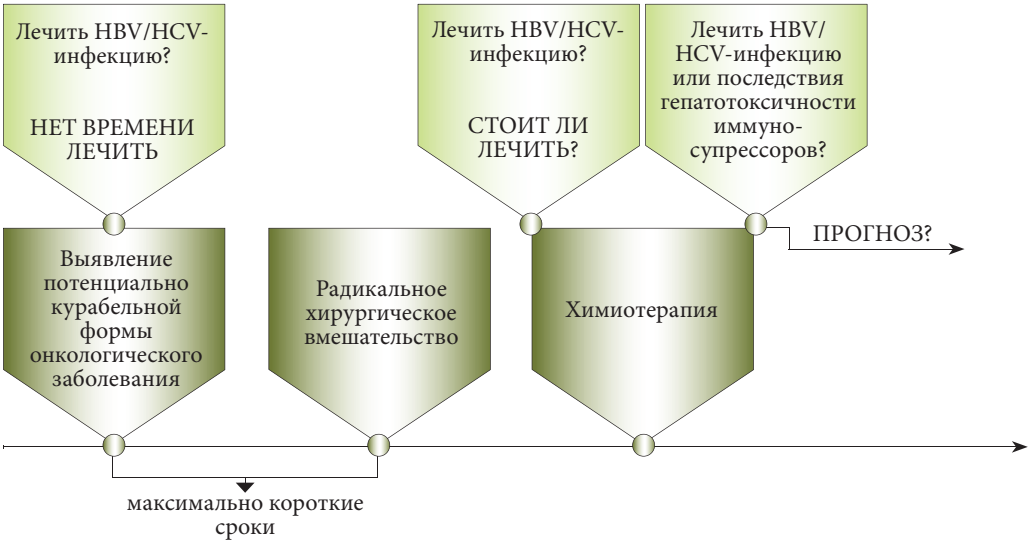


Рис. 1. Последовательность действий при сочетании HBV/HCV-инфекции и онкологического заболевания

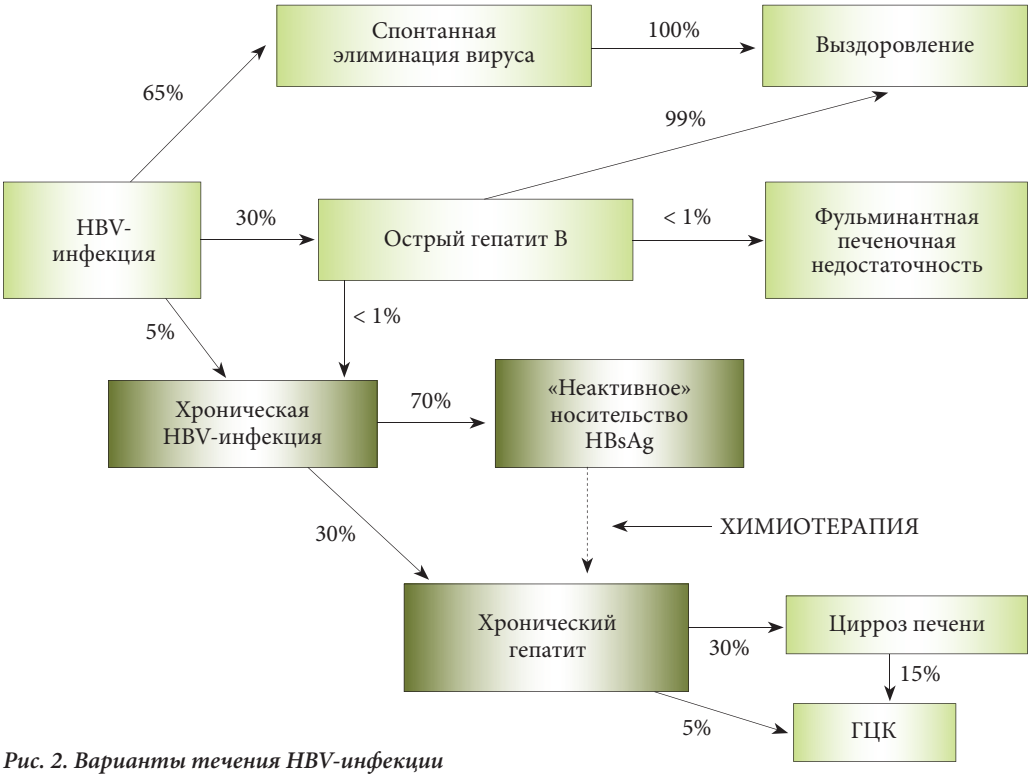


Рис. 2. Варианты течения HBV-инфекции

При выборе терапии для онкологического больного с HCV следует помнить, что в случае с данным вирусом уровень вирусной нагрузки не коррелирует с активностью воспалительных процессов в ткани печени. Более того, не установлена взаимосвязь между генотипом вируса, вирусной нагрузкой и риском развития цирроза печени.

К сожалению, на сегодняшний день нет данных, позволяющих однозначно судить о том, как химиотерапия влияет на естественное течение гепатита С, ускоря-

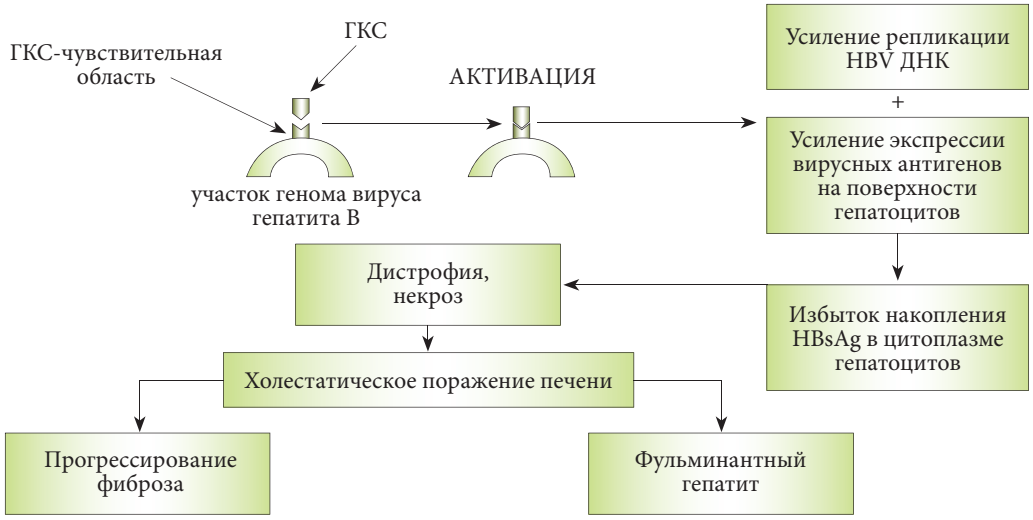
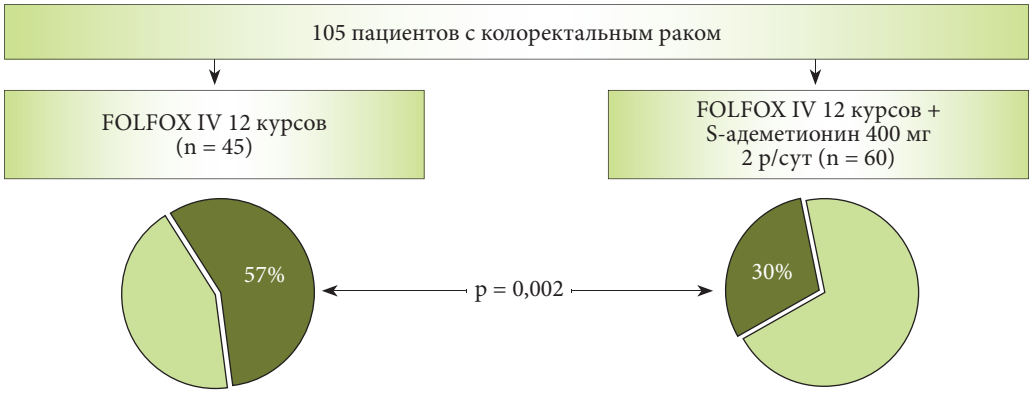


Рис. 3. Механизмы глюкокортикостероидного поражения печени на фоне латентной HBV-инфекции



Модификация основной терапии			
	FOLFOX IV	**FOLFOX IV + АдеМет**	**p**
Отсрочка курса	21 (47%)	7 (11%)	< 0,0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
Отмена терапии	3 (6%)	0	не значимо

FOLFOX IV – 5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин, элоксатин; АдеМет – S-адеметионин.

Рис. 4. Роль S-адеметионина в профилактике FOLFOX-индуцированной гепатотоксичности*

* *Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G.* The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert. Opin. Drug. Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

ет ли она процесс формирования цирроза печени или нет. В этой связи четких клинических рекомендаций по ведению онкологических больных с HCV до сих пор не разработано ни в нашей стране, ни за рубежом. Тем не менее в профессиональном сообществе распространена точка зрения, согласно которой у пациентов, страдающих гепатитом С, при прохождении химиотерапии преобладают признаки лекарственного поражения печени.

Назначение противовирусной терапии пациентам с гепатитом С П.О. Богомолов назвал нецелесообразным. По его словам, сразу после оперативного вмешательства по поводу основного заболевания таким пациентам должна назначаться химиотерапия, сопровождающаяся биохимическим мониторингом функции печени и активности гепатита. При нарастании тяжести поражения печени дозы иммуносупрессоров должны по возможности титроваться.

В настоящее время практикуются два подхода к устранению нежелательных явлений, возникающих в ходе химиотерапии: профилактика развития лекарственных поражений печени и лечение уже возникших. По мнению Павла Олеговича Богомолова, более обоснованным является профилактический подход, поскольку применение средств, защищающих печень, позволяет провести химиотерапию в полнодозном режиме с сохранением продолжительности курса.

Однако, назначая препараты для защиты печени, следует помнить, что далеко не все средства с заявленным гепатопротективным действием рекомендованы к применению у онкологических больных. Одним из немногих гепатопротекторов, обладающих доказанной эффективностью в профилактике гепатотоксичности, индуцированной препаратами для химиотерапии, является S-адеметионин (Гептрал®). В подтверждение своих слов П.О. Богомолов привел результаты исследования, проведенного Бруно Винченци (B. Vincenzi) и соавт., в котором приняли участие 105 пациентов с колоректальным раком (рис. 4).

Применение адеметионина не только снижало частоту развития лекарственного поражения печени почти в 2 раза, но и позволяло избежать отсрочки курса химиотерапии, снижения дозы химиотерапевтических препаратов или вынужденной их отмены, что является крайне важным, поскольку

своевременное проведение курса химиотерапии в полном объеме улучшает жизненный прогноз пациента.

Резюмируя свое выступление, П.О. Богомолов еще раз подчеркнул нецелесообразность назначения противовирусных препаратов онкологическим пациентам, у которых обнаружен гепатит С, поскольку на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о влиянии химиотерапии на течение гепатита. Для профилактики и лечения лекарственного гепатита у таких больных можно использовать адеметионин.

Бруно Винченци

Виды лекарственных поражений печени на фоне химиотерапии колоректального рака

Следующий доклад был зачитан зарубежным гостем, доктором Бруно ВИНЧЕНЦИ (Bruno Vincenzi) из Университетской клиники «Био-Медико» (Рим, Италия). Доктор Б. Винченци сразу же отметил, что проблема гепатотоксичности при химиотерапии включает много различных аспектов, поэтому он детально остановится лишь на некоторых из них, таких как этиопатогенез гепатотоксичности, гепатотоксичные химиотерапевтические препараты, методы диагностики и прогнозирования повреждений печени, лечение гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией.

Повышение уровня печеночных ферментов при раке, отметил доктор Б. Винченци, может носить смешанный характер и зависеть как от токсических эффектов самой опухоли, так и от сопутствующих заболеваний и, разумеется, от приема различных гепатотоксических препаратов, в том числе средств для химиотерапии (рис. 5).

Вероятность развития гепатотоксичности зависит от наличия факторов риска: табакокурения, употребления алкоголя, ожирения, метаболического синдрома, кроме того, риск повышается, если пациент относится к старшей возрастной группе или страдает вирусным гепатитом.

- **Токсические эффекты опухоли**

  - Метастазы в печень
  - Тромбоз портальных вен
  - Паранеопластические синдромы (синдром Штауфера)
  - Инфильтрация амилоидом или накопление легких цепей

- **Предшествующее заболевание печени**
- **Химиотерапевтические препараты**
- **Сопутствующие заболевания**
- **Инфекция**
- **Прием других гепатотоксических препаратов**

→

Основные виды повреждения печени
- Гепатоцеллюлярный некроз
- Холестаз
- Стеатоз
- Дуктофиброз
- Пелиозный гепатит
- Венооккклюзия

*Рис. 5. Этиология повышения уровня печеночных ферментов при раке**

* *Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C.* Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. 2006. Vol. 33. № 1. P. 50–67.

*Таблица 1. Традиционные функциональные пробы для оценки гепатотоксичности**

Щелочная фосфатаза	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
Билирубин	в границах нормы	> ВГН – 1,5% ВГН	> 1,5–3% ВГН	> 3–10% ВГН	> 10% ВГН
ГГТ	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
Увеличение печени	abs	–	–	есть	–
Гипоальбуминемия	в границах нормы	< НГН – 3 г/дл	≥ 2 – <3 г/дл	< 2 г/дл	–
Дисфункция/печеночная недостаточность	норма	–	–	астериксис (порхающий тремор)	энцефалопатия или кома
Портальный венозный кровоток	норма	–	снижен	реверсивный ретроградный кровоток	–
SGOT (АСТ)	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН
SGPT (АЛТ)	в границах нормы	> ВГН – 2,5% ВГН	> 2,5–5% ВГН	> 5–20% ВГН	> 20% ВГН

* По шкале токсичности NCI CTC.

В настоящее время проводятся исследования по изучению роли наследственной предрасположенности в развитии гепатотоксичности. Предполагается, что определенную роль в повреждении печени химиотерапевтическими препаратами может играть генетически детерминированная гиперчувствительность. Однако до сих пор не разработано надежных методик, которые могли бы использоваться в широкой клинической практике.

Современные научные представления о патогенезе гепатотоксичности содержат больше вопросов, чем ответов, тем не менее в практике врача сегодня имеется набор тестов для оценки данного явления (табл. 1). Впрочем, как отметил доктор Б. Винченци, чувствительность этих проб очень низка, к тому же они помогают диагностировать имеющуюся патологию, но не позволяют оценить экскреторный потенциал печени.

Очевидно, что вероятность развития гепатотоксичности и характер поражения зависят не только от наследственных факторов, но и от используемого препарата (табл. 2). Доктор Б. Винченци рассказал об исследованиях, проведенных в клинике «Био-Медико». В одном исследовании пациенты с колоректаль-

*Таблица 2. Гепатотоксичность, индуцированная химиотерапией**

	Характер поражения печени	С предшеств. ХТ	Без предшеств. ХТ	Значение p
Оксалиплатин	Расширение синусов	18,9%	1,9%	< 0,001
Иринотекан	Стеатогепатит	20,2%	4,4%	< 0,001

Показатели 90-дневной смертности у пациентов со стеатогепатитом были выше, чем у пациентов без стеатогепатита (14,7% vs 1,6%)

* *Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D., Wu T.T., Zorzi D., Hoff P.M., Xiong H.Q., Eng C., Lauwers G.Y., Mino-Kenudson M., Risio M., Muratore A., Capussotti L., Curley S.A., Abdalla E.K.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 13. P. 2065–2072.

*Таблица 3. Снижение гепатотоксичности, индуцированной адъювантной терапией FOLFOX, на фоне лечения адеметионином**

Гепатотоксичность по NCI-CTCAE (версия 3)			
	FOLFOX без адеметионина (n = 45)	FOLFOX с адеметионином (n = 60)	p
G0	15 (33%)	42 (70%)	0,002
G1	15 (33%)	13 (22%)	
G2	12 (27%)	5 (8%)	
G3	3 (6%)	–	
G4	–	–	

Изменение программы лечения в связи с токсичностью			
	FOLFOX без адеметионина (n = 45)	FOLFOX с адеметионином (n = 60)	p
Отсрочка лечения	21 (47%)	7 (11%)	< 0,0001
Снижение дозы	8 (18%)	2 (3%)	0,031
Отмена химиотерапии	3 (6%)	0	не значимо

* *Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G.* The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert. Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

*Таблица 4. Снижение гепатотоксичности, индуцированной терапией бевацизумабом и оксалиплатином, на фоне лечения адеметионином**

Гепатотоксичность по NCI-CTCAE (версия 3)			
	B-XELOX без адеметионина (n = 46)	B-XELOX с адеметионином (n = 32)	p
G0	19 (41%)	21 (65,5%)	0,046
G1	17 (37%)	7 (22%)	
G2	10 (22%)	4 (12,5%)	
G3	–	–	
G4	–	–	

Изменение программы лечения в связи с токсичностью			
	B-XELOX без адеметионина (n = 46)	B-XELOX с адеметионином (n = 32)	p
Отсрочка лечения	18 (39%)	6 (19%)	0,007
Снижение дозы	16 (44%)	4 (12,5%)	0,04
Отмена химиотерапии	6 (13%)	2 (6%)	не значимо

* *Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G.* The role of S-adenosyl methionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cancer. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print].

ным раком получали адъювантную химиотерапию FOLFOX, в другом больные принимали бевацизумаб и препараты оксалиплатина. В обоих исследованиях пациенты делились на 2 группы: больные первой группы получали комплексное лечение, включавшее химиотерапевтические препараты, средства для контроля химиоиндуцированной тошноты и рвоты, эпоэтин, колониестимулирующие факторы и др.; участники второй группы помимо перечисленных препаратов получили 800 мг адеметионина в/в в первый день химиотерапии.

В обоих случаях прием адеметионина достоверно снижал гепатотоксичность, уменьшилось количество пациентов, которые нуждались в коррекции программы лечения (табл. 3, 4).

В заключение доктор Б. Винченци отметил, что S-аденозилметионин можно считать эффективным препаратом для предотвращения развития гепатотоксичности, хотя для более широкого внедрения препарата в практику лечения раковых больных, возможно, потребуется проведение дополнительных исследований с целью валидации его применения.

Профессор В.Б. Ларионова

Возможности лечения и профилактики лекарственного поражения печени у онкологических больных. Российский опыт

Проблеме гепатотоксичности противоопухолевых препаратов был посвящен доклад профессора В.Б. ЛАРИОНОВОЙ (д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Как отметила Вера Борисовна, это ключевая проблема, поскольку именно гепатотоксичность нередко становится фактором, ограничивающим проведение противоопухолевого лечения.

По статистике ведущих западных стран, лекарственное повреждение печени имеет высокий удельный вес в структуре острой печеночной недостаточности, при этом результаты лечения малоутешительны: 20% пациентов, у которых наблюдалась тяжелая лекарственная печеночная токсичность, погибают, а при острой печеночной недостаточности, обусловленной приемом лекарств, эта цифра увеличивается до 75%.

По мнению В.Б. Ларионовой, в клинической практике диагноз «лекарственное поражение печени», к сожалению, ставится неоправданно редко, что обусловлено как намеренным сокрытием врачами побочных эффектов лекарств, так и недостаточной осведомленностью о возможности развития тех или иных нежелательных явлений. Хотя получить точные статистические данные в силу вышеизложенных причин на сегодняшний день не представляется возможным, исследователи полагают, что лекарственное поражение той или иной степени тяжести развивается у 2–10% госпитализированных больных.

Прием большого количества лекарственных средств увеличивает риск развития поражения печени: данное расстройство наблюдается у 5% пациентов при приеме более 6 лекарственных препаратов и у 40% – на фоне приема 15 препаратов и более.

Особенно актуальна проблема гепатотоксичности в онкологии, поскольку многие из цитостатиков, используемых для лечения раковых больных, отличаются низкой селективностью и повреждают наряду с раковыми нормальные клетки.

Какова же должна быть тактика врача-онколога при обнаружении лекарственной печеночной недостаточности у пациента, получающего химиотерапию? Во-первых, необходимо уточнить этиологию, после чего следует выяснить, каковы морфологические изменения в печени на фоне развившейся печеночной недостаточности. Для правильной постановки диагноза врач должен детально изучить субъективные симптомы и результаты клинических обследований, при необходимости назначив дополнительные исследования, такие как компьютерная томография или сцинтиграфия печени. После этого можно перейти к подбору оптимальной терапии.

> Гепатопротективный препарат должен обладать, насколько это возможно, универсальным действием, защищающим гепатоциты от различных повреждающих факторов. К таким средствам можно отнести адеметионин (Гептрал).

Выбирая лекарственный препарат, следует помнить, что механизмы повреждения печени могут быть различными, а значит, и гепатопротективный препарат должен обладать, насколько это возможно, универсальным действием, защищающим гепатоциты от различных повреждающих факторов. К таким средствам можно отнести адеметионин (Гептрал).

Адеметионин является физиологическим метаболитом, содержащимся во всех средах организма. Он синтезируется в печени из аденозина и метионина, в сутки в организме образуется около 8 г данного вещества. При всех заболеваниях печени, характеризующихся внутрипеченочным холестазом, отмечается дефицит адеметионина.

Гептрал оказывает целый ряд эффектов, среди которых можно выделить детоксикационный, антиоксидантный, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий, холеретический и холекинетический. При приеме внутрь адеметионин хорошо абсорбируется, кроме того, для него характерен эффект первого прохождения через печень. В.Б. Ларионова особо отметила способность Гептрала предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений, снижать воспаление и подавлять образование соединительной ткани.

Профессор В.Б. Ларионова также привела результаты собственного исследования, выполненного совместно с коллегами в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В работу были включены 44 пациента с гемобластозами, они получали Гептрал на протяжении как минимум 30 дней в дозировке 400–800 мг/сут.

В ходе исследования проводился постоянный мониторинг целого ряда биохимических показателей (табл. 5).

По завершении работы исследователи сделали ряд важных выводов. В частности, были выявлены нарушения регуляции окислительно-восстановительных процессов. Одним из механизмов защитного действия Гептрала явилось увеличение синтеза глутатиона, что сопровождалось нормализацией показателей работы глутатион-пероксидазной системы. Возможно, в этом и заключается важный механизм, посредством которого адеметионин защищает клетки печени и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Профессор В.Б. Ларионова подчеркнула важность приема Гептрала. Многие положительные эф-

*Таблица 5. Методы определения биохимических показателей**

Исследуемый показатель	Материал для исследования, единицы измерения	Методика определения
МДА	Плазма крови, мкмоль/л	Метод M. Uchiyama (1978), основанный на образовании окрашенного триметинового комплекса в реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой
СОД	Эритроциты, ед мл эр	Метод J. Fridovitch (1971), генерирование супероксидного радикала кислорода на ферментативную систему ксантиноксидазы
Каталаза	Эритроциты, ед мл эр	Метод R. Beers, J. Sister (1953), активность каталазы определяли по уменьшению концентрации перекиси водорода
α-токоферол, ретинол	Плазма крови, мкмоль/л	Метод Р.Ч. Черняускине и соавт. (1984), токоферол и ретинол одновременно извлекаются гексаном и сравниваются с флюоресценцией стандартного раствора токоферола и ретинола
Глутатион	Эритроциты, мкмоль/мл эр	Метод W.W. Kay, R.C. Murfitt (1960), основанный на образовании комплекса глутатиона с аллоксаном
Глутатионредуктаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод Л.Б. Юсуповой (1989), основанный на спектрофотометрическом определении активности фермента по скорости окисления НАДФ в присутствии окисленного глутатиона
Глутатионпероксидаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод D. Paglia, W. Valentine (1967), основанный на спектрофотометрическом определении фермента по скорости окисления НАДФ в сопряженной реакции с глутатионредуктазой в присутствии восстановленного глутатиона
Глутатионтрансфераза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод W.H. Habigs, W. Jacoby (1981). Активность фермента определяют по скорости образования конъюгатов GSH с 1-хлор-2,4-динитробензолом

Все измерения проводились на автоматическом анализаторе Multiskan Spectrum фирмы ThermoLabsystems. В работе использовали реактивы фирмы Sigma.

* *Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г.* Перспективы применения Гептрала при гемобластозах // Общая реаниматология. 2008. № 4. С. 65–74.

фекты препарата не проявляются на 2–3-й неделе приема, а развиваются несколько позже, однако в среднем улучшение наступало уже на 8–14-й день приема препарата.
Выраженное снижение таких биохимических показателей, как щелочная фосфатаза и гамма-глютамилтрансфераза, наблюдалось у 75% пациентов, уменьшалась и концентрация сывороточного билирубина, также снижалась активность АЛТ и АСТ, что позволило провести запланированный курс химиотерапии без изменения протоколов лечения.
По мнению профессора В.Б. Ларионовой, назначение Гептрала должно предварять прием потенциально гепатотоксичных препаратов или сопровождать его. Если же у пациента наблюдается хроническая печеночная недостаточность, в период ремиссии ему следует принимать Гептрал в суточной дозировке 400–800 мг.

Таблица 6. Основные формы лекарственного повреждения печени

Гепатоцеллюлярное (повышение АЛТ)	Сочетанное (повышение АЛТ и ЩФ)	Холестатическое (повышение ЩФ, билирубина)
Акарбоза, ацетаминофен аллопуринол, амиодарон	Амитриптилин, азатиоприн, верапамил, карбамазепин	Амоксициллин/клавулановая кислота, анаболические стероиды
ВААРТ, НПВП	Клиндамицин	Трициклические антидепрессанты
Изониозид	Сульфониламиды	Клопидогрел
Лозартан	Триметоприм-сульфаметизол	Хлорпромазин
Метотрексат	Каптоприл	Оральные контрацептивы
Омепразол	Фенобарбитал	Эритромицин
Сертралин	Фенитоин	Эстрогены
Статины	Эналаприл	Фенотиазины

Лекарственное поражение печени: клиническое наблюдение

Завершило работу сателлитного симпозиума выступление профессора М.В. МАЕВСКОЙ (зав. отделением гепатологии клиники им. В.Х. Василенко МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н.), в котором она привела данные клинического наблюдения за пациенткой Г., 47-летней женщиной, перенесшей секторальную резекцию молочной железы в связи с онкологическим заболеванием. После операции больная принимала Тамоксифен и Золадекс, однако за некоторое время до обращения в клинику оба препарата были отменены.
У больной наблюдалось повышение АЛТ и АСТ, развившееся на фоне химиотерапии (рис. 6), однако на момент госпитализации пациентка не предъявляла жалоб.
По имеющимся на сегодняшний день данным, гепатотоксичность на фоне приема Тамоксифена или Золадекса встречается редко, поэтому диагноз не был очевиден с самого начала.
Профессор М.В. Маевская сделала небольшое отступление, посвященное особенностям гепатотоксичности разных групп препаратов (табл. 6).
Действительно, лекарственные средства по-разному влияют на

Профессор М.В. Маевская

печень, что проявляется в изменении лабораторных показателей. В целях определения типа повреждения печени рассчитывается коэффициент R по формуле:

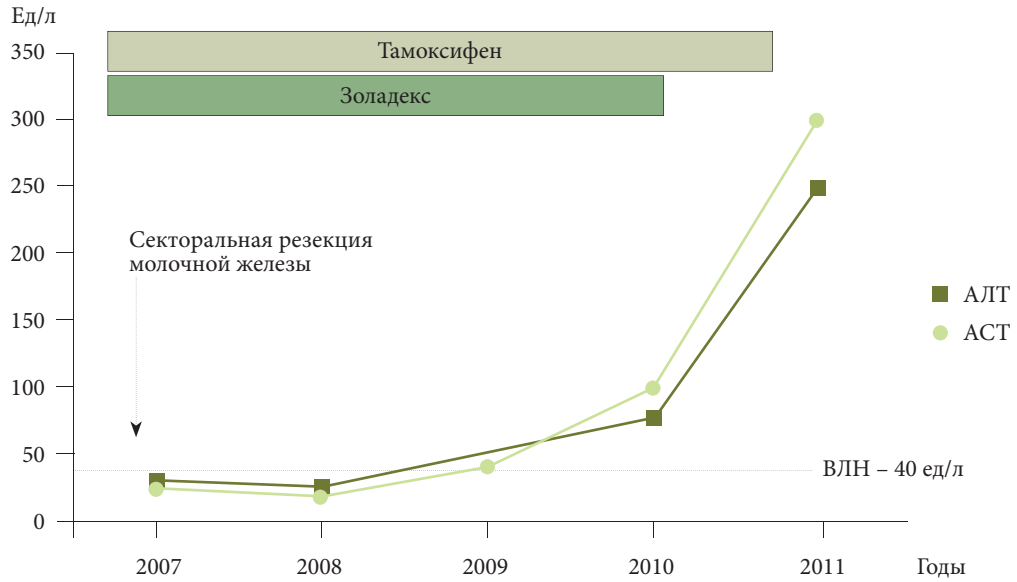


Рис. 6. Динамика уровня АЛТ и АСТ пациентки Г., 47 лет, на фоне химиотерапии гормоноактивного рака молочной железы

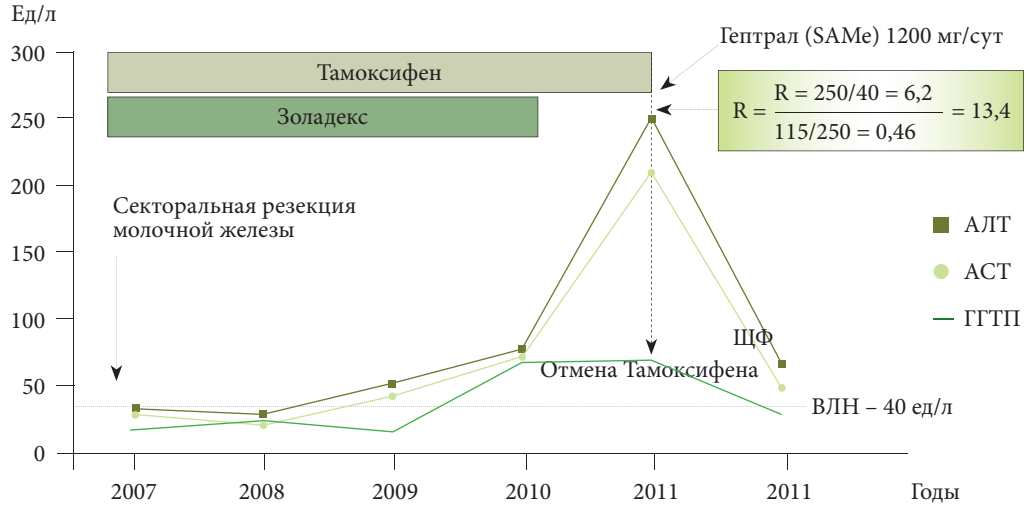


Рис. 7. Динамика уровня сывороточных трансаминаз пациентки Г., 47 лет, на фоне химиотерапии гормоноактивного рака молочной железы

$$R = \frac{\text{АЛТ ед/л / АЛТ ВЛН}}{\text{ЩФ ед/л / ЩФ ВЛН}}$$

$R \geq 5$ – гепатоцеллюлярное повреждение;
$R \leq 2$ – холестатическое повреждение;
$5 < R < 2$ – сочетанный тип повреждения печени.

У пациентки, случай которой разбирался на симпозиуме, коэффициент R составил 3,2, что в сочетании с другими данными позволило лечащему врачу поставить диагноз «лекарственный гепатит, вызванный Тамоксифеном; сочетанный тип повреждения печени».

После отмены Тамоксифена и назначения Гептрала в суточной дозировке 1200 мг уровень сывороточных трансаминаз у больной резко снизился (рис. 7).

Профессор М.В. Маевская завершила свое выступление рекомендациями по профилактике и диагностике лекарственной гепатотоксичности в клинической практике. Чтобы уменьшить риск развития и прогрессирования гепатотоксичности, необходимо:

- проанализировать клинические симптомы;
- тщательно изучить историю заболевания;
- немедленно отменить препарат, вызвавший токсическую реакцию;
- помнить о том, что сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (АЛТ > N*3) и желтухи (о. билирубин > N*3), называемое термином Hy's Law, ассоциировано с плохим прогнозом, уровень летальности превышает 10%;
- сообщить о лекарственной токсичности в соответствующую инстанцию.

Заключение

Сателлитный симпозиум «На перекрестке проблем: заболевания печени в онкологической практике» привлек внимание большого количества специалистов: благодаря онлайн-трансляции помимо аудитории в зале доклады прослушали врачи из Краснодара, Самара, Томска, Екатеринбурга и многих других городов. Все присутствовавшие отметили высокий профессионализм докладчиков и большую ценность представленной в ходе симпозиума информации.

К сожалению, по мере появления на фармацевтическом рынке новых препаратов (в том числе для терапии онкологических заболеваний) проблема лекарственных поражений печени становится все более острой. Хорошие новости заключаются в том, что одновременно с гепатотоксичными препаратами на рынке появляются и эффективные гепатопротекторы, помогающие сохранить функцию печени, а в ряде случаев – и продлить жизнь пациентам.

РОПИП

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

XVII Ежегодный
Российский конгресс

Гепатология сегодня

19-21 марта 2012 г.

Место проведения:
г. Москва, 1-й Зачатьевский пер.,
д. 4, зал «Инфо Пространство».

www.RSLS.ru

Стеатоз печени, анемия и сахарный диабет в практике врача-терапевта. Что общего?

В рамках VI Национального конгресса терапевтов, проходившего в Москве 23 ноября 2011 г., состоялся сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма», где обсуждались актуальные вопросы диагностики, терапии и профилактики ряда заболеваний. Доклад профессора кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО Т.Ю. ДЕМИДОВОЙ был посвящен проблеме кардиальной автономной нейропатии – весьма распространенного и крайне опасного осложнения сахарного диабета. В качестве эффективного средства лечения и профилактики данной патологии докладчик рекомендует альфа-липоевую кислоту (препарат Тиогамма). Профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.П. ПОГРОМОВ рассказал о применении Тиогаммы при болезнях печени, указав на сходство механизмов развития различных вариантов жирового гепатоза (при сахарном диабете, алкогольном или лекарственном поражении печени). Актуальные аспекты терапии железодефицитных состояний при гастроэнтерологических заболеваниях, а также вопросы эффективности и безопасности препарата Ферро-Фольгамма осветил в своем выступлении доцент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова И.Ю. ГАДАЕВ.

Автономная нейропатия

Диабет – глобальная неинфекционная эпидемия XXI века. Об этом свидетельствует статистика распространенности данного заболевания в мире. Профессор Т.Ю. ДЕМИДОВА (д.м.н., кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, Москва) в начале своего выступления привела данные, отражающие масштабы и динамику роста заболеваемости сахарным диабетом (СД). «Число пациентов с сахарным диабетом 2 типа в мире в 2007 г. составляло 246 млн, а к 2030 г. достигнет 500 млн, – сообщила профессор Т.Ю. Демидова. – Это заболевание занимает 4-е место в мире по частоте смертности. В развивающихся странах сахарный диабет 2 типа является наиболее частой причиной слепоты и ампутации конечностей и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза».

Ключевым патогенетическим фактором поражения органов-мишеней при СД является гипергликемия, которая запускает каскад метаболических нарушений, ведущих к развитию тяжелых осложнений: ретинопатии, глаукомы, катаракты, нефропатии, сердечно-сосудистой патологии, диабетической нейропатии.

Патогенез диабетической нейропатии – многофакторный процесс. В основе его лежит хроническая гипергликемия, которая приводит к накоплению глюкозы и продуктов ее обмена внутри клетки, повреждению нейронов и эндоневральных кровеносных сосудов и в конечном итоге – к дегенерации и демиелинизации нервных волокон (рис. 1).

Профессор Т.Ю. Демидова

Механизмы повреждения нервных волокон при СД хорошо изучены – это активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением сорбитола, снижение содержания миоинозитола, неферментативное гликирование белков и окислительный стресс.

Сорбитол и фруктоза, накапливаясь в структурах периферических и вегетативных нервов, вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию.
Миоинозитол – субстрат для синтеза мембранного фосфатидилинозитола – эндогенного регулятора почечной микросомальной Na^+-K^+-АТФ-азы. Снижение содержания миоинозитола и активности Na^+-K^+-АТФ-азы приводит к задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, уменьшению количества глиальных клеток и дегенерации периферических нервов.
Неферментативное гликирование белков нейронов способствует аксональной дистрофии, структурному повреждению нервов, нарушению аксонального транспорта. В результате снижается скорость проведения возбуждения по нерву. Гипергликемия и недостаточность инсулина приводят к развитию окислительного стресса, который сопровождается образованием большого количества свободных радикалов, и нарушению функции клеточных мембран нейронов. Повышение проницаемости митохондриальной мембраны увеличивает количество свободных радикалов кислорода, что ведет к уменьшению синтеза АТФ и нарушениям ДНК, а в итоге – к апоптозу и некрозу клеток.
Наиболее частое осложнение СД – диабетическая автономная нейропатия (ДАН), распространенность которой при СД 2 типа составляет 25–40%. Риск развития ДАН зависит от длительности СД, возраста больного, степени выраженности и длительности гипергликемии. Дополнительными факторами являются малоподвижный образ жизни, атеросклероз, изменение реологических свойств крови, нарушения липидного обмена, длительные статические нагрузки, курение, злоупотребление алкоголем. Автономная нервная система (АНС) – одна из ведущих систем, обеспечивающих регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза. Поражение АНС проявляется вариабельной клинической картиной, которая определяется преимущественным повреждением тех или иных отделов АНС.

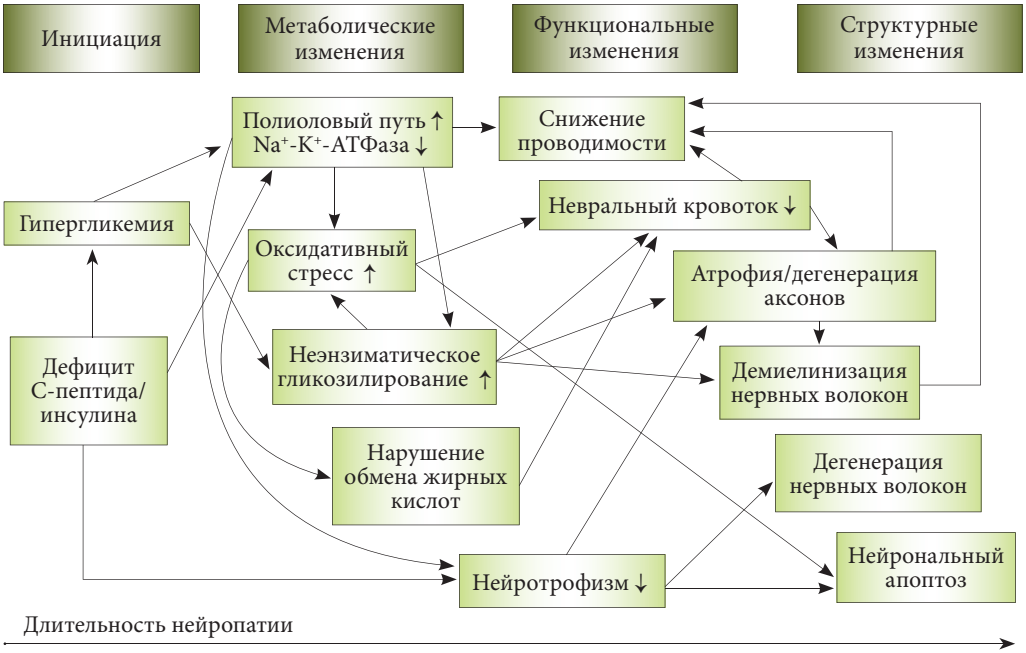


Рис. 1. Патогенез диабетической нейропатии*

* Адаптировано по *Sima A.A., Sugimoto K.* Experimental diabetic neuropathy: an update // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 7. P. 773–788.

Наиболее распространенной формой ДАН является кардиальная автономная нейропатия (КАН), к клиническим проявлениям которой относят тахикардию покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмию, ортостатическую гипотензию, безболевую ишемию и инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, сосудистую гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (увеличение интервала QT), кардиореспираторную остановку сердца, дисфункцию левого желудочка, отечный синдром, внезапную смерть. Развитие КАН резко ухудшает прогноз заболевания и повышает риск смерти.
Влияние КАН на прогноз (средние данные по совокупности 9 исследований): за период наблюдения продолжительностью 5,8 лет летальность больных с КАН составила 29%, без КАН – 6% (табл. 1). Таким образом, уровень смертности больных СД при наличии КАН

> Установлено положительное влияние тиоктовой кислоты на вариабельность сердечного ритма. Под влиянием Тиогаммы в 2,5 раза уменьшился показатель снижения систолического АД при ортопробе.

*Таблица 1. Влияние кардиальной автономной нейропатии на прогноз (данные по совокупности 9 исследований)**

Автор	Продолжительность периода наблюдения, лет	Летальность больных с АН, %	Летальность больных без АН, %	p
Ewing, 1990	5	53	15	< 0,05
Hasslacher, 1993	5	19	7	> 0,05
Navarro, 1990	3,3	23	4	< 0,05
Sampson, 1990	10	37	11	< 0,05
O'Brien, 1991	5	27	5	< 0,05
Ewing, 1991	3	31	8	< 0,05
Jermendi, 1991	5	40	4	< 0,05
Rathmann, 1993	8	23	3	< 0,05
Luft, 1993	8	21	5	> 0,05
Всего	5,8	29	6	–

* Прогноз является неблагоприятным, а уровень смертности при наличии КАН повышен.

повышен почти в 5 раз. У больных с субклинической стадией КАН прогноз более благоприятный: смертность в этой группе за 10 лет составляет 9,3–10,5%.

По данным профессора А.М. Вейна (2000), пациенты, страдающие ДАН, погибают в течение 5–7 лет, причем половина из них умирает в первые 2,5 года[1].

Неблагоприятный прогноз ДАН становится особенно актуальным в случаях «молчащей» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi и соавт. (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАН, протекающей с бессимптомной ишемией.

«Говоря об автономной нейропатии, хотелось бы обратить внимание на современные классификации данной патологии. Мы можем констатировать метаболические, васкулярные, нейроваскулярные, гастроэндокринные, мочеполовые проявления автономной нейропатии. Однако наибольшую опасность представляет кардиальная форма ДАН», – отметила профессор Т.Ю. Демидова.

Ранняя диагностика КАН необходима не только в связи с тяжелым прогнозом, но и потому, что лечение более эффективно на ранней стадии, когда еще не произошли необратимые изменения нервных волокон.

Диагностика КАН относительно проста и основана на использовании 4 проб:

- проба с глубоким дыханием (соотношение наибольшего интервала RR на выдохе к наименьшему на вдохе);
- проба 30:15 – отношение 30-го и 15-го интервалов RR после вставания;
- проба Вальсальвы – отношение наибольшего интервала RR после пробы к наименьшему во время пробы;
- измерение ортостатической гипотензии – определение разницы систолического артериального давления до и после вставания, диастолического артериального давления – до и после изометрического сокращения.

Снижение вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС) – наиболее ранний маркер КАН. Другие признаки, позволяющие диагностировать КАН неинвазивными методами, – изменение артериального давления (АД) при вставании, удлинение интервала QT, фиксируемое при ЭКГ, вариабельность интервала RR при глубоком дыхании, изменения при пробе Вальсальвы.

Скрининг на автономную нейропатию следует начинать через 5 лет после установления диагноза СД 1 типа или на момент установления диагноза СД 2 типа. Нужно расспрашивать пациентов о симптомах, проводить необходимые исследования. Если по результатам проб КАН не выявлена, пробы все равно следует повторять ежегодно. Если результаты проб положительные, требуется лечение.

«На сегодняшний день вопрос жесткого гликемического контроля является чрезвычайно актуальным. У всех больных необходимо поддерживать нормальный уровень гликемии», – подчеркнула профессор Т.Ю. Демидова.

С позиций доказательной медицины единственным действенным медикаментозным средством против КАН является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Препарат принимают по 800 мг/сут на протяжении 4 месяцев. По словам профессора Т.Ю. Демидовой, альфа-липоевая кислота оказывает как патогенетическое, так и симтоматическое действие.

Результаты исследования ALADIN (1995) подтвердили высокую клиническую безопасность альфа-липоевой кислоты, была определена эффективная дозировка –

[1] Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000. С. 749.

600 мг/сут. Отмечено, что кратковременная терапия альфа-липоевой кислотой внутривенно в дозе 600 мг/сут способствует клиническому регрессу основных проявлений диабетической нейропатии[2]. В более позднем исследовании DEKAN (1997) доказана эффективность альфа-липоевой кислоты в терапии и профилактике КАН. Рекомендована ежедневная доза 800 мг в течение 4 месяцев[3].

Установлено положительное влияние тиоктовой кислоты на вариабельность сердечного ритма. Под влиянием Тиогаммы в 2,5 раза уменьшился показатель снижения систолического АД при ортопробе.

Основные механизмы действия альфа-липоевой кислоты:

1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов, участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот с активацией цикла Кребса; усиление захвата и утилизация глюкозы клеткой; увеличение потребления кислорода; повышение основного обмена; нормализация глюконеогенеза и кетогенеза; торможение образования холестерина.
2. Цитопротективное действие: повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через системы витаминов С, Е и глютатионовую); стабилизация митохондриальных мембран.
3. Гепатопротективное действие: накопление гликогена в печени; повышение активности ряда ферментов; оптимизация функции печени.
4. Дезинтоксикационное действие (при отравлениях фосфорорганическими соединениями, свинцом, мышьяком, ртутью, сулемой, цианидами, фенотиазидами и др.).

Наиболее эффективным признано курсовое лечение препаратом Тиогамма, при котором пациенты после внутривенного введения препарата (600 мг/сут в течение 2–3 недель) переводятся на его пероральный прием в течение 2–3 месяцев (также по 600 мг/сут).

Железодефицитные состояния при гастроэнтерологических заболеваниях в практике терапевта

Как отметил в своем выступлении к.м.н. И.Ю. ГАДАЕВ (доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), состояния, связанные с дефицитом железа, относятся к числу серьезных нарушений, определяющих здоровье и качество жизни человека. Анемия является достаточно распространенным явлением. Количество пациентов с анемией в мире приближается к 1 млрд, т.е. у каждого 7-го жителя планеты отмечается это состояние.

Анемия – патологическое состояние, характеризующееся снижением уровня гемоглобина и (или) числа эритроцитов в единице объема крови.

Железодефицитные анемии (ЖДА) – заболевания, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевом депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов. ЖДА становятся причиной прогрессирующей гипохромной анемии и нарушения трофики тканей.

ЖДА является частым осложнением болезней кишечника. Распространенность ЖДА при некоторых гастроэнтерологических заболеваниях варьирует от 6 до 74%[4]. Иногда встречаются более редкие причины ЖДА (например, болезнь Маркиафавы).

Основные механизмы развития дефицита железа: хронические кровопотери, нарушение всасывания, алиментарный фактор, повышенная потребность в железе, дефект транспортных систем железа, хронический гемодиализ.

Профессор И.Ю. Гадаев

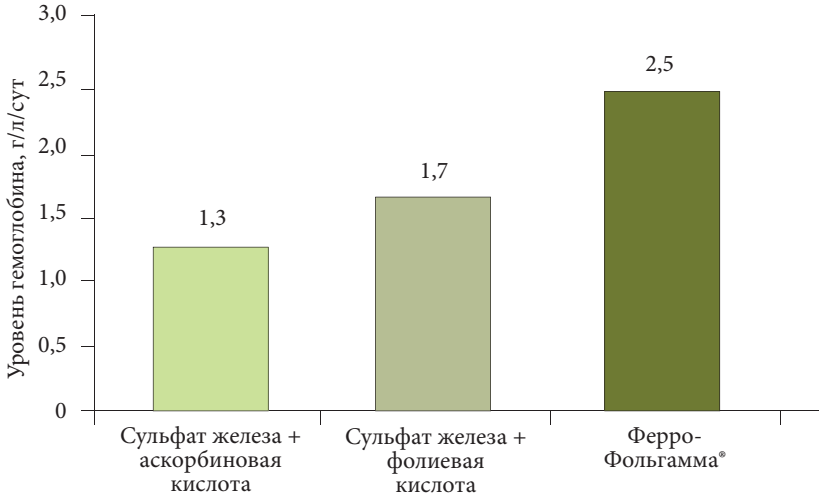
Причиной устойчивости к терапии железом могут быть мутации гена, отвечающего за синтез белка гепсидина. Гепсидин – одновременно и медиатор воспаления, и белок-регулятор всасывания железа (тормозит всасывание).

Прежде чем приступить к лечению ЖДА, необходимо установить

[2] *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Gries F.A.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.

[3] *Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G.* Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.

[4] *Kulnigg S., Gasche C.* Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease // Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol. 24. № 11–12. P. 1507–1523.



Быстрый прирост гемоглобина:
- *Оптимальное содержание элементарного железа (37 мг)*
- *Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в кишечнике*
- *Цианокобаламин и фолиевая кислота участвуют в образовании и созревании эритроцитов*

Рис. 2. Отличительные характеристики Ферро-Фольгаммы по скорости прироста гемоглобина

причину заболевания. Для этого проводят исследование всех отделов желудочно-кишечного тракта, а у женщин – также гинекологическое обследование.

«Подход к диагностике железодефицитной анемии подразумевает необходимость определения максимального количества всех показателей обмена железа», – отметил к.м.н. И.Ю. Гадаев.

Следует учитывать, что возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии невозможно. Лечение ЖДА осуществляется преимущественно пероральными препаратами железа. Восполнение железа при пероральном и внутривенном введении практически одинаково, но внутривенное введение всегда сопряжено с определенными рисками. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям. Целесообразно продолжение лечения после нормализации клинико-гематологических показателей.

Требования к препарату железа для приема внутрь: эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов; оптимальная биодоступность; достаточное содержание железа; наличие других компонентов, влияющих на кроветворение. «При серьезном дефиците железа рекомендуется использование препаратов солей железа, достаточно быстро повышающих уровень гемоглобина. Если необходимо решать терапевтическую задачу восполнения депо железа, можно применять комплексные соединения железа, которые обеспечивают более медленный прирост уровня гемоглобина», – отметил к.м.н. И.Ю. Гадаев.

Преимуществом комплексного антианемического препарата Ферро-Фольгамма является взаимодополняющее действие активных компонентов – сульфата железа (112,6 мг), фолиевой кислоты (5,0 мг), цианокобаламина (0,010 мг), аскорбиновой кислоты (100 мг).

Из всех солевых препаратов лучше всего всасывается сульфат железа. Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в кишечнике, предотвращает переход из двухвалентной формы в трехвалентную, ускоряет транспортировку железа и его включение в молекулу гема. Цианокобаламин и фолиевая кислота – дополнительные стимуляторы эритропоэза и гемопоэза – участвуют в образовании и созревании эритроцитов.

Комплексное действие активных компонентов препарата обеспечивает:
- наибольшую скорость прироста уровня гемоглобина среди всех препаратов сульфата железа (2,5 г/л в сутки);
- хорошую переносимость;
- стабильность достигнутых результатов в течение месяца после завершения курса лечения;
- высокую эффективность[5].

> Преимуществом комплексного антианемического препарата Ферро-Фольгамма является взаимодополняющее действие активных компонентов – сульфата железа (112,6 мг), фолиевой кислоты (5,0 мг), цианокобаламина (0,010 мг), аскорбиновой кислоты (100 мг).

[5] *Верткин А.Л., Городецкий В.В., Годулян О.В.* Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией // Международный медицинский журнал. 2002. № 6. С. 533–535.

Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

По скорости прироста уровня гемоглобина Ферро-Фольгамма превосходит другие препараты сульфата железа в 1,5–2 раза (рис. 2). Хорошая переносимость объясняется содержанием ионов железа только в двухвалентном состоянии. Высокая биодоступность обусловлена наличием капсулы, обеспечивающей всасывание в верхнем отделе тонкой кишки. За счет жировой основы (твердый жир, рапсовое масло) уменьшается раздражающее действие на стенки кишечника. После прекращения приема Ферро-Фольгаммы положительный эффект сохраняется в течение месяца. Мерой эффективности препарата является полная клиническая и гематологическая ремиссия у 92,6% пациентов после 3 недель терапии. «Отсутствие побочных явлений продемонстрировано у 95% пациентов», – подчеркнул к.м.н. И.Ю. Гадаев.

Показаниями к применению Ферро-Фольгаммы являются анемии вследствие хронических кровопотерь (желудочных и кишечных кровотечений), хронический алкоголизм, инфекции и воспалительные заболевания желудка и кишечника, анемии при беременности и кормлении грудью у женщин с патологией желудочно-кишечного тракта, анемии со смешанным механизмом развития (ЖДА и анемия при хронических заболеваниях). Препарат также применяют в профилактических целях для предотвращения дефицита железа и фолиевой кислоты при повышенном их потреблении. К противопоказаниям относятся все аллергические состояния.

При легкой форме ЖДА принимают по 1 капсуле Ферро-Фольгаммы 3 раза в день в течение 3–4 недель. При среднетяжелом течении ЖДА рекомендуется более длительный (8–12 недель) курс терапии препаратом в той же дозировке. При тяжелой форме назначают 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 16 недель и более. В качестве поддерживающего и профилактического курса рекомендуется прием 1 капсулы Ферро-Фольгаммы 2 раза в неделю.

Поскольку в период беременности угроза возникновения ЖДА велика, женщинам для профилактики недостатка железа и фолиевой кислоты рекомендуется принимать по 1 капсуле 3 раза в день во 2-м и 3-м триместрах. Ферро-Фольгамму можно использовать и в послеродовом периоде во время кормления грудью.

Применение тиоктовой кислоты при лечении болезней печени

Профессор А.П. ПОГРОМОВ (д.м.н., кафедра госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва) в начале своего доклада указал на сходство механизмов повреждения печени при различных заболеваниях, таких как стеатоз, анемия и др., которые связаны с образованием большого количества свободных радикалов.

Основные механизмы повреждения печени:

- повреждение плазматической мембраны и нарушение цитоскелета клетки;
- дисфункция митохондрий;
- нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза;
- активация ферментов деградации веществ;
- оксидативный стресс.

Иммунные механизмы гепатотоксичности реализуются с участием иммуногенных комплексов, цитотоксических лимфоцитов, цитокинов (ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6), системы комлемента. Как следствие, наступает некроз либо апоптоз гепатоцитов.

Лечение заболеваний печени включает этиотропную и патогенетическую терапию. Однако, как отметил профессор А.П. Погромов, этиотропный подход пока разработан лишь для немногих заболеваний печени, таких как вирусный гепатит В и С. В большинстве случаев лечение является патогенетическим, а иногда даже симптоматическим.

Для лечения заболеваний печени используются следующие группы лекарственных препаратов:

1. Средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены).
2. Средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты).
3. Желчегонные средства.
4. Противовирусные и антимикробные средства.
5. Иммуномодуляторы.

Профессор А.П. Погромов

6. Противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные).
7. Ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков.
8. Гепатопротекторы.
9. Антиоксиданты.

Эти группы препаратов, по мнению профессора А.П. Погромова, используются в практике врачей в разной степени. Так, иммуномодуляторы фактически почти не применяются.

Основные требования к идеальному гепатопротектору (по R. Preisig)[6]:

- высокая степень абсорбции;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция.

Как подчеркнул профессор А.П. Погромов, ни один из современных гепатопротекторов не обладает всеми перечисленными свойствами.

Среди современных гепатопротекторов средства растительного происхождения (на основе расторопши, клюквы, одуванчика и др.) составляют до 54%, фосфолипидные препараты – 16%, синтетические препараты, органопрепараты и препараты аминокислот – 30%. Всего насчитывается более 1000 лекарств. Согласно выводам профессора А.П. Погромова, большое количество препаратов доказывает, что «мы еще далеки от того, чтобы найти и создать ту группу препаратов, которая действительно обладала бы мощным воздействием».

Наибольшую эффективность в клинических условиях продемонстрировала альфа-липоевая кислота (выделена японскими учеными из говяжьей печени в 1950 г., в 1953 г. получен синтетический аналог альфа-липоевой кислоты). Терапию альфа-липоевой кислотой при алкогольной интоксикации впервые в 1960-х гг. описали немецкие клиницисты. Они показали, что альфа-липоевая кислота – эффективный препарат при лечении печеночной комы и гепатита.

Общие свойства препарата Тиогамма: нейротропное и нейропротективное действие; гиполипидемическое действие; гипогликемическое действие; влияние на энергетический обмен; влияние на обмен глюкозы и липидов; антиоксидантный эффект; гепатопротективное действие; детоксикационное действие. Тиогамма применяется при гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, алкогольном поражении печени, циррозе печени, ПБЦ, отравлении грибами.

Существует несколько причин развития стеатоза печени: алкоголизм, побочное действие лекарственных препаратов, сахарный диабет (основная причина неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)) и др. НАЖБП встречается у людей различных возрастных групп, но чаще в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет. Выявляется НАЖБП, как правило, при скрининговом обследовании.

Как показали клинические исследования, Тиогамма эффективна как при неалкогольной, так и при алкогольной жировой дистрофии печени. При НАЖБП через 3 недели лечения Тиогаммой наблюдалась нормализация уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), показателей содержания глюкозы и холестерина. При лечении алкогольной жировой дистрофии печени 3-недельная терапия альфа-липоевой кислотой приводила к нормализации уровня АЛТ, АСТ и глюкозы.

В настоящее время количество наименований лекарственных препаратов, токсичных для печени, превысило 2 тысячи. Поражение печени в результате побочного действия различных лекарств становится все более распространенным явлением. В этих случаях также рекомендовано применение Тиогаммы.

В заключение докладчик отметил, что введение Тиогаммы внутривенно-капельно в суточной дозе 600 мг в течение 3 недель является эффективным методом лечения неалкогольной жировой дистрофии печени. Форма выпуска препарата – готовые флаконы для инфузий, которые не требуют предварительного разведения, – позволяет осуществлять этот метод введения. Профессор А.П. Погромов подчеркнул, что эта форма выпуска является уникальной и есть только у препарата Тиогамма. Затем А.П. Погромов рекомендует проведение перорального приема Тиогамма 600 мг (1 таблетка) утром, натощак, в течение 2 месяцев.

> Введение Тиогаммы внутривенно-капельно в суточной дозе 600 мг в течение 3 недель является эффективным методом лечения неалкогольной жировой дистрофии печени.

При невозможности проведения процедур, например, не в условиях стационара, предложена схема терапии таблетированной формой Тиогаммы в течение 3 месяцев. При алкогольном стеатогепатите и лекарственных поражениях печени положительный эффект Тиогаммы проявляется в более короткие временные сроки. Осложнений от проводимого лечения не наблюдалось.

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

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты

Надежно. Удобно. Безопасно.

СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ

- **Доказанная эффективность тиоктовой кислоты при хроническом гепатозе и циррозе печени, особенно при длительном применении***
- **Единственная на рынке лекарственная форма во флаконах**
- **Не требует разведения!**
- **Дозировка 600 мг**

* Möller E, Schmitt R. A contribution to the treatment of chronic liver diseases (author's transl). Med Klin. 1976 Oct 22;71(43):1831-5.

реклама

Новое в лечении трудных гастроэнтерологических больных

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» «Трудный гастроэнтерологический больной» под председательством д.м.н., профессора А.В. КАЛИНИНА прошел в Москве 25 ноября в рамках VI Национального конгресса терапевтов. Основное внимание участники симпозиума уделили новым методам лечения широко распространенных хронических заболеваний – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии. Профессор В.Д. ПАСЕЧНИКОВ в своем докладе описал такое явление, как ночной кислотный прорыв, вызывающий многократные ночные пробуждения у больных ГЭРБ, и рекомендовал в борьбе с ним препарат Омез Инста (быстродействующий омепразол). Профессор А.А. ШЕПТУЛИН посвятил свое выступление связи между функциональной диспепсией и хроническим гастритом, а также способам лечения функциональной диспепсии. Он отметил перспективность препарата Омез Д (содержащего в одной капсуле ингибитор протонной помпы омепразол и прокинетик домперидон) в лечении этого заболевания.

Ночной кислотный прорыв, или почему больные ГЭРБ не спят ночью?

Так озаглавил свое выступление д.м.н., профессор В.Д. ПАСЕЧНИКОВ, заведующий кафедрой терапии факультета последипломного и дополнительного образования Ставропольской государственной медицинской академии (Ставрополь). Он отметил, что ночной кислотный рефлюкс у больных ГЭРБ развивается на фоне снижения сократительной деятельности пищевода и повышенной ночной продукции кислоты желудком. В период с 23 часов до 3 часов утра у этих больных увеличивается экспозиция кислоты (pH < 2) в просвете пищевода за счет многократных ночных рефлюксов. В связи с этим чрезвычайно важной задачей является адекватная супрессия кислотообразования в желудке в течение всего периода терапии.

Больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) часто назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако, заметил докладчик, эти лекарства не всегда дают положительный результат. Нередко у больных наблюдается улучшение симптоматики днем, но не ночью. «Ночью симптомы создают значительную проблему для пациента и снижают качество жизни, вызывают самые различные негативные последствия», – подчеркнул профессор В.Д. Пасечников.

Виктор Дмитриевич привел данные американских исследований, в ходе которых установлено, что назначение ингибиторов протонной помпы дважды в сутки за полчаса до еды, до завтрака и до ужина, купирует дневную симптоматику, но не всегда предотвращает развитие рефлюкса в ночное время. Авторы назвали этот феномен «ночным кислотным прорывом», и с тех пор

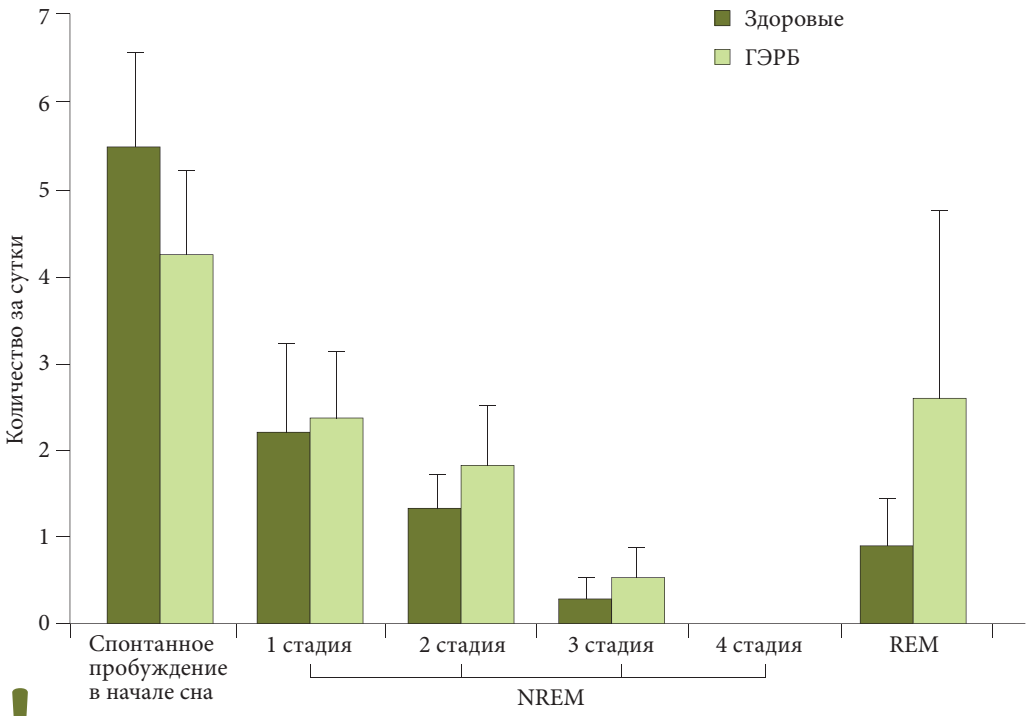
Профессор В.Д. Пасечников

этот термин закрепился в гастроэнтерологической практике. Это явление встречается достаточно часто. В исследованиях с использованием внутригастральной pH-метрии убедительно продемонстрировано, что у 70–80% больных ГЭРБ или здоровых лиц при назначении ИПП 1 или 2 раза в сутки развивается фармакологический феномен «провала» pH ниже 4[1].

Ночной кислотный прорыв (НКП) отмечается при использовании всех ИПП без исключения, в том числе омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопразола. НКП наблюдается как у здоровых людей, так и у больных ГЭРБ и пищеводом Барретта[2]. Длительность НКП может быть различной.

Причина феномена НКП до конца не ясна. Одно из объяснений заключается в том, что ночью активируются клетки, продуцирующие гистамин. Некоторые подтверждения этой гипотезы получены, но она лишь частично объясняет происхождение НКП.

Ночной кислотный прорыв не связан с резистентностью к ИПП (pH < 4 в желудке как минимум в течение половины суток), которая обусловлена редко встречающейся мутацией в 813 и 822 положении цистеина в молекуле H^+-K^+-АТФ-азы.



У больных ГЭРБ во сне гораздо чаще по сравнению со здоровыми людьми происходят расслабления нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к рефлюксам

Рис. 1. Преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера*

* *Freidin N., Fisher M.J., Taylor W., Boyd D., Surratt P., McCallum R.W., Mittal R.K.* Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis // Gut. 1991. Vol. 32. № 11. P. 1275–1279.

Клиническое значение НКП

НКП имеет клиническое значение в тех случаях, когда сопровождается рефлюксом кислоты в пищевод. Если за счет клиренса в пищеводе быстро восстанавливается нормальный уровень pH, то повреждений слизистой оболочки пищевода не происходит. Однако чаще всего НКП ассоциируется с неадекватным пищеводным клиренсом в положении лежа, что характерно для больных ГЭРБ. Длительное воздействие кислоты приводит к повреждению слизистой пищевода.

Проявления ГЭРБ и типы сна

Профессор В.Д. Пасечников обратил внимание слушателей на существование связи между типами сна и функционированием желудка и пищевода. Он напомнил, что в настоящее время выделяют 2 типа сна: REM (Rapid Eye Movement – быстрое движение глазных яблок) и NREM (non-REM). Тип REM характеризуется десинхронизацией ЭЭГ, снижением тонуса скелетных мышц и симпатической нервной системы. Для non-REM характерна активность парасимпатической нервной системы и тонические сокращения мышц.

Одним из факторов развития ГЭРБ является спонтанное расслабление нижнего пищеводного сфинктера, которое инициирует акт глотания. Однако установлено, что расслабление нижнего пищеводного сфинктера может быть не связано с актом глотания. Именно релаксация нижнего пищеводного сфинктера позволяет кислому содержимо-

[1] *Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O.* Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors // Am. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 93. № 5. P. 763–767.

[2] *Dent J., Tytgat G.* Reflux disease management strategy: initial therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 17. Suppl. 1. P. 28–52.

му желудка проникнуть в пищевод. Больные ГЭРБ отличаются от здоровых людей тем, что во сне у них значительно возрастает количество спонтанных релаксаций (рис. 1), наиболее часто они наблюдаются в фазе REM (в 3–4 раза чаще, чем у здоровых людей). Кроме того, во время сна уменьшается активность перистальтических сокращений, обусловливающих функцию пищеводного клиренса[3].

Адекватная терапия ГЭРБ при использовании Омеза Инста – первого и пока единственного в России ингибитора протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием – обусловливает контроль ночных проявлений, что является залогом хорошего сна и улучшения качества жизни.

Внепищеводные симптомы и осложнения

Рефлюксам часто сопутствуют разнообразные экстрапищеводные ночные проявления. К числу таких проявлений относятся боли в груди с иррадиацией в левую руку, имитирующие стенокардию, но не связанные с заболеваниями сердца (на электрокардиограмме отсутствуют патологические изменения). Отоларингологические проявления включают ларингеальный кашель и ларингоспазм. К серьезным осложнениям может привести попадание кислого содержимого желудка в гортань, поскольку оболочка гортани очень уязвима. Весьма опасны легочные осложнения – бронхиальная астма, которая не купируется бронхолитиками, обструктивный кашель и аспирация содержимого. К другим возможным проявлениям относятся рефлекторное апноэ во время сна, а также развитие настоящей стенокардии.

Гастроэзофагеальный рефлюкс индуцирует многократные пробуждения и приводит к нарушениям сна. В опросе Gallup участвовали 1000 человек, страдающих изжогой. Около 60% больных ГЭРБ указали в анкете, что этот симптом приводит к нарушениям сна, а у значительной части из них – к дневной сонливости и снижению работоспособности[4].

Низкое качество сна, вызванное ночной изжогой, ведет к развитию дневной сонливости, раздражительности, появлению усталости, снижению дневной активности и расстройству внимания. Кроме того, нарушения сна усугубляют проявления ГЭРБ. Так, при нормальном сне доля времени, в течение которого pH снижается до уровня менее 4, составляет всего 1,64%, а при расстройствах сна – 9,51%. Время клиренса пищевода составляет при нормальном сне 5,79 минут, а при расстройствах сна – 33,5 минут[5].

Как бороться с ночным кислотным прорывом

У пациентов, принимавших омепразол по 20 мг дважды в день, в 79% случаев наблюдался ночной кислотный прорыв. Для борьбы с этим феноменом пациентам дополнительно назначали блокатор гистаминовых H_2-рецепторов ранитидин по 300 мг на ночь. Через 1 день частота НКП упала до 18%, однако через неделю возросла до 59% и через 1 месяц – до 62%. Можно сделать вывод, что у больных развилась резистентность к H_2-блокаторам.

Для борьбы с НКП компанией «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» был разработан препарат Омез Инста, который представляет собой быстро высвобождаемую форму омепразола в соединении с гидрокарбонатом натрия. Гидрокарбонат натрия, повышая pH в желудке, способствует сохранению омепразола при его транзите через желудок. При приеме на ночь препарат обеспечивает угнетение ночной желудочной секреции. У 30–40% больных симптомы купируются. Разумеется, этот быстро высвобождаемый препарат следует использовать в комбинации с медленно высвобождаемыми ИПП. «Лекарство можно назначать 1–2 раза в день, третья доза назначается на ночь», – указал профессор В.Д. Пасечников.

Адекватная терапия ГЭРБ при использовании Омеза Инста – первого и пока единственного в России ингибитора протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием – обусловливает контроль ночных проявлений, что является залогом хорошего сна и улучшения качества жизни.

---

[3] *Castiglione F., Emde C., Armstrong D., Schneider C., Bauerfeind P., Stacher G., Blum A.L.* Nocturnal oesophageal motor activity is dependent on sleep stage // Gut. 1993. Vol. 34. № 12. P. 1653–1659.

[4] *Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J.* Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 7. P. 1487–1493.

[5] *Orr W.C., Goodrich S., Fernström P., Hasselgren G.* Occurrence of nighttime gastroesophageal reflux in disturbed and normal sleepers // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 6. № 10. P. 1099–1104.

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

Хронический гастрит и функциональная диспепсия: существует ли выход из тупика?

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. А.А. ШЕПТУЛИН (Москва) посвятил свой доклад проблеме диагностики и лечения хронического гастрита и функциональной диспепсии. Термин «диспепсия» использовался давно, однако четкое определение впервые было дано только в 1988 г. (Римские критерии I). Согласно этому определению, диспепсия – симптомокомплекс, включающий боли и дискомфорт (чувство тяжести в подложечной области), раннее насыщение, тошноту, отрыжку, изжогу.

Была разработана классификация диспепсии, в соответствии с которой различают органическую и функциональную диспепсии. Органическая диспепсия (33–40% всех случаев) обусловлена такими причинами, как язвенная болезнь, эрозия желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), ГЭРБ, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, опухоли желудка и сахарный диабет. Функциональная, или неязвенная, диспепсия (60–66% всех случаев) не связана с перечисленными выше заболеваниями и разделяется на два варианта: язвенноподобный (преобладают боли, связанные преимущественно с приемом пищи) и дискинетический (преобладают чувство тяжести и раннее насыщение).

В 1998 г. в определение и классификацию диспепсии были внесены дополнения и уточнения (Римские критерии II), согласно которым боли при диспепсии локализуются в эпигастрии, не связаны с нарушениями функций кишечника, симптомы наблюдаются не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев. Изжога изъята из определения функциональной диспепсии (ФД) и включена в определение ГЭРБ. Термин «функциональная диспепсия» (ФД) признан предпочтительным по сравнению с термином «неязвенная диспепсия».

Следующие изменения в данные критерии были внесены в 2006 г. (Римские критерии III). Из определения диспепсии изъят симптом дискомфорта как недостаточно точный, также удалены такие симптомы, как тошнота и отрыжка, которые выделены в самостоятельный вид расстройств. Изменены временные интервалы: теперь симптомы диспепсии должны продолжаться не менее 3 месяцев на протяжении последних 6 месяцев. Кроме того, в классификации ФД изменили названия вариантов: вместо язвенноподобного – синдром боли в эпигастрии, вместо дискинетического – постпрандиальный дистресс-синдром. В настоящее время синдром функциональной диспепсии в соответствии с Римскими критериями III включает три симптома: чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, боли или чувство жжения в подложечной области.

Как отметил профессор А.А. Шептулин, синдром функциональной диспепсии широко распространен. 25–30% населения предъявляют характерные жалобы, с синдромом диспепсии связано 5% всех обращений к врачам общей практики и 25% всех обращений к гастроэнтерологам. Однако, по словам Аркадия Александровича, российские специалисты очень часто игнорируют эту проблему. В разговорах с врачами можно услышать: «Мы знаем о функциональной диспепсии, но у нас нет таких больных. У нас все больные с хроническим гастритом».

В то же время в зарубежных странах (кроме Японии) врачи общей практики и гастроэнтерологи при постановке диагноза не используют формулировку «хронический гастрит». Вместо этого ставится диагноз «функциональная диспепсия» даже при наличии эндоскопических и гистологических признаков хронического гастрита (ХГ).

Профессор А.А. Шептулин

По мнению зарубежных врачей, диагноз ХГ часто устанавливается необоснованно при любых неясных симптомах со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Корреляция между выраженностью ХГ и наличием диспепсических жалоб не выявлена. Большинство больных с гистологическими признаками ХГ не предъявляют никаких жалоб. Именно по этой причине в современных классификациях в оценку ХГ не включены клинические симптомы. По словам ведущего американского специалиста в данной области Д.Э. Дроссмана, «диагноз "функциональная диспепсия" был введен в клиническую практику именно для того, чтобы убедить практических врачей, что симптомы диспепсии не вызываются хроническим гастритом».

Насколько правомерна замена диагноза ХГ диагнозом ФД? Профессор А.А. Шептулин назвал такой подход неправильным. В то же время он считает возможным объединение диагнозов ХГ и ФД.

Докладчик также напомнил присутствующим, что при хроническом гастрите происходит трансформация поверхностного гастрита в атрофию (у 100% больных),

затем в дисплазию (у 10%) и, наконец, в рак желудка кишечного типа (у 1–2% больных). Таким образом, ХГ следует рассматривать как предраковое заболевание, а больных с диагнозом ХГ – как пациентов из группы риска развития рака, в связи с чем важно морфологически и эндоскопически диагностировать хронический гастрит. Докладчик отметил, что эрадикация H. pylori при атрофическом гастрите снижает вероятность рака желудка в течение 7,7 лет с 3,6% до 1,3%[6].

Этиология и патогенез симптомов диспепсии

Если хронический гастрит не является причиной развития клинических симптомов диспепсии, что же вызывает такие симптомы у пациентов? Среди причин, вызывающих ФД, профессор А.А. Шептулин назвал наследственную предрасположенность (полиморфизм гена GN-β_3), непереносимость некоторых продуктов с высоким содержанием жира, а также красного перца. Курение вдвое повышает вероятность заболевания ФД, а прекращение курения способствует нормализации двигательной функции желудка.

Постинфекционная ФД составляет 17% всех случаев ФД и возникает у 20% больных, перенесших пищевую токсикоинфекцию[7, 8].

При развитии ФД велика роль нервно-психических (психосоциальных) факторов, которые влияют на моторику желудка и висцеральную чувствительность, ухудшают общее самочувствие больных, снижают физическую активность и качество жизни. «Нервно-психические и социальные факторы играют большую роль, чем мы думаем», – отметил А.А. Шептулин. При этом далеко не все больные рассказывают о своих психоэмоциональных проблемах.

В патогенезе ФД важную роль играет кислотно-пептический фактор. Показатели интрагастрального и интрадуоденального pH (особенно в ночное время) снижены у части больных с ФД, что характерно для пациентов с язвенноподобной формой[7]. У больных ФД наблюдается повышенная чувствительность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте[9]. При дискинетическом варианте ФД большое значение имеет расстройство аккомодации желудка.

У 34–65% больных ФД отмечены нарушения висцеральной чувствительности. Боли при ФД возникают при меньшем растяжении стенки желудка, чем у здоровых людей.

Диагностика функциональной диспепсии

По оценке профессора А.А. Шептулина, «переход от стратегии test and treat к стратегии endoscope, test and treat – важнейший шаг вперед в диагностике ФД». Докладчик также привел слова американского врача Н. Талли: «Диагноз ФД – это диагноз исключения. Его постановка предполагает обязательное проведение гастродуоденоскопии».

Докладчик перечислил основные методы диагностики ФД:

- клинический и биохимический анализы крови;
- анализ кала (в том числе на скрытую кровь);
- УЗИ органов брюшной полости;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- тестирование на наличие инфекции H. pylori.

Применяются и дополнительные методы, к которым относятся рентгенологическое исследование желудка, внутрижелудочная и внутрипищеводная pH-метрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, исследование двигательной функции желудка и др.

В 40% случаев у больных ФД обнаруживается сопутствующая ГЭРБ, и у 36,4% больных ГЭРБ обнаруживается сопутствующая ФД[10]. Общие черты, объединяющие ФД, ГЭРБ и синдром раздраженного кишечника (СРК), – висцеральная гиперчувствительность, нарушения защитного барьера, важная роль психологических факторов в развитии этих заболеваний.

Методы лечения заболевания

Лечение ФД включает общие мероприятия, фармакотерапию и в некоторых случаях психотерапию. Общие мероприятия включают выявление и устранение различных факторов развития ФД – медицинских, психосоциальных, алиментарных. Необходимо обсуждение болезни с пациентом, причем в беседе с ним следует характеризовать ФД как реально существующее заболевание. Если есть алиментарные нарушения, целесообразно ведение «пищевого дневника». Следует учитывать хронический характер и волнообразное проявление симптомов, а также возможность их психогенной природы.

---

[6] *Kato M., Shimizu Y., Rinan Z., Takeda H., Asaka M.* Long-term follow-up after H. pylori eradication // Nihon Rinsho. 2005. Vol. 63. Suppl. 11. P. 491–494.

[7] *Tack J., Demedts I., Dehondt G., Caenepeel P., Fischler B., Zandecki M., Janssens J.* Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 7. P. 1738–1747.

[8] *Sarnelli G., Sifrim D., Janssens J., Tack J.* Influence of sildenafil on gastric sensorimotor function in humans // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004. Vol. 287. № 5. P. G988–G992.

[9] *Di Stefano M., Vos R., Vanuytsel T., Janssens J., Tack J.* Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. 2009. Vol. 21. № 7. P. 712–e40.

[10] *Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T., Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Arakawa T.* Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. № 6. P. 1151–1156.

Перспективным способом лечения функциональной диспепсии следует считать применение препарата Омез Д, сочетающего в себе ингибитор протонной помпы и прокинетик. Благодаря комплексному составу Омез Д не только быстро купирует симптомы диспепсии, но и предупреждает их повторное возникновение.

Основные средства фармакотерапии при лечении ФД – ингибиторы протонной помпы (ИПП) и прокинетики. Кроме того, применяются препараты для эрадикации H. pylori, а в случае психогенной природы заболевания – психотропные средства. Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата показаны больным, не отвечающим на стандартную терапию[11]. При наличии хронической стрессовой ситуации рекомендуется психотерапия, поскольку без устранения длительно действующего стрессового фактора излечение от ФД невозможно. Однако, как подчеркнул профессор А.А. Шептулин, серьезной проблемой является низкая приверженность больных психотерапии. Во многом это объясняется ее большой продолжительностью (курс лечения – 3–6 месяцев).

ИПП хорошо помогают при болевом варианте ФД и при сочетании ФД и ГЭРБ, но недостаточно эффективны в лечении больных с постпрандиальным дистресс-синдромом[12].

Прокинетики эффективны как при болевом варианте ФД, так и при дискинетическом. Из прокинетиков обычно используют препараты – блокаторы допаминергических рецепторов: метоклопрамид, домперидон, итоприд.

Эффективность эрадикационной терапии при диспепсических симптомах ненамного превосходит эффективность плацебо. Значение эрадикации H. pylori заключается в снижении риска развития язвенной болезни и рака желудка.

Комбинация ИПП и прокинетиков – новейшие лекарства

Профессор А.А. Шептулин считает целесообразным использование в лечении ФД комбинации ИПП и прокинетиков. Такая комбинация представлена препаратом Омез Д, в одной капсуле которого содержится 10 мг омепразола и 10 мг домперидона. Препарат назначают по 1 капсуле дважды в день утром и вечером за полчаса до еды.

Как показало исследование, проведенное на базе Центральной клинической больницы РАН и филиала Научного центра биомедицинских технологий РАМН, комбинированная терапия омепразолом и домперидоном по сравнению с монотерапией омепразолом приводит к более выраженной положительной динамике клинических симптомов ГЭРБ, улучшению эндоскопической картины пищевода и более значительному улучшению качества жизни.

На фоне лечения Омезом Д отмечалось уменьшение выраженности болей в подложечной области с 5,39 до 2,33 балла и проявлений постпрандиального дистресс-синдрома (тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение) с 9,43 до 3,43 балла. Аркадий Александрович также осветил результаты исследования, проведенного профессором М.Ф. Ливзан (ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»), в ходе которого было выявлено, что применение препарата Омез Д в большинстве случаев способствовало редукции клинических проявлений функциональной диспепсии.

Заключение

В конце своего выступления профессор А.А. Шептулин еще раз уточнил понятия «хронический гастрит» и «функциональная диспепсия». ХГ – это морфологический диагноз, который важен в связи с тем, что ХГ является предраковым заболеванием. ФД – клинический симптомокомплекс, в патогенезе которого основную роль играют гиперсекреция соляной кислоты и нарушения гастродуоденальной моторики.

Перспективным способом лечения ФД следует считать применение препарата Омез Д. Это единственный в России комбинированный препарат, сочетающий в себе ингибитор протонной помпы и прокинетик. Благодаря комплексному составу Омез Д не только быстро купирует симптомы диспепсии, но и предупреждает их повторное возникновение, что позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для курсового лечения, а также терапии «по требованию».

[11] *Tytgat G.N.* GORD: long-term treatment with a proton pump inhibitor compared with operation // Eur. J. Surg. Suppl. 2002. Vol. 587. P. 77–81.

[12] *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V.* Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1466–1479.

Литература

Л.В. ДОМАРЕВ, Ю.Г. СТАРКОВ
Подготовка к видеокапсульным исследованиям пищеварительного тракта

1. *Рысс Е.С.* Некоторые актуальные вопросы энтерологии. Ч. I. Заболевания тонкой кишки // Мир медицины. 1998. № 3. С. 3–5.
2. *Парфенов А.И., Васильев Ю.В., Парфенов Д.А.* Пероральная интестиноскопия // Актуальные вопросы совершенствования лечебно-диагностического процесса на поликлиническом этапе. М., 1996. С. 125–127.
3. *Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P.* Wireless capsule endoscopy // Nature. 2000. Vol. 405. № 6785. P. 417.
4. *Swain C.P.* The role of enteroscopy in clinical practice // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 1999. Vol. 9. № 1. P. 135–144.
5. *Fritscher-Ravens A., Appleyard M., Swain P. et al.* A study of devices for insertion and retrieval of wireless capsule endoscopes // Gastrointest. Endosc. 2003. Vol. 57. № 5. Abstract AB163.
6. *Goldstein J., Eisen G., Lewis B.S. et al.* Abnormal small bowel findings are common in healthy subjects screened for a multi-center, double blind, randomized, placebo-controlled trial using capsule endoscopy // Gastroenterology. 2003. Vol. 124. № 4. Abstract A37.
7. *Iddan G.J., Swain C.P.* History and development of capsule endoscopy // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2004. Vol. 14. № 1. P. 1–9.
8. *Swain P.* Wireless capsule endoscopy // Gut. 2003. Vol. 52. № 4. P. 48–50.
9. *Dai N., Gubler C., Hengstler P., Meyenberger C., Bauerfeind P. et al.* Improved capsule endoscopy after bowel preparation // Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. № 1. P. 28–31.
10. *Stolpman D.R., Fanning S., Faigel D.O.* Effect of phosphosoda bowel preparation on gastric transit time for the Given M2A capsule // Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 57. № 5. Abstract AB 165.
11. *Хрипун А.И., Федоров Е.Д., Чернякевич П.А., Кригер П.А.* Первый опыт видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) у больных с хирургическими заболеваниями тонкой кишки // Эндоскопическая хирургия. 2005. № 1. С. 185–186.
12. *Hollerbach S., Kraus K., Willert J., Schulmann K., Schmiegel W.* Endoscopically assisted video capsule endoscopy of the small bowel in patients with functional gastric outlet obstruction // Endoscopy. 2003. Vol. 35. P. 226–229.

С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ, С.А. ЧЕРНЯКЕВИЧ, И.В. БАБКОВА, П.Л. ЧЕРНЯКЕВИЧ, Е.К. МАЯТ
Эффективность препарата Санпраз (пантопразол) при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива

1. *Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 5. P. 945–953.
2. *Ohmann C., Imhof M., Ruppert C., Janzik U., Vogt C., Frieling T., Becker K., Neumann F., Faust S., Heiler K., Haas K., Jurisch R., Wenzel E.G., Normann S., Bachmann O., Delgadillo J., Seidel F., Franke C., Lüthen R., Yang Q., Reinhold C.* Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding // Scand. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 40. № 8. P. 914–920.
3. *Звенигородская Л.А.* Особенности клинического течения и лекарственной терапии язвенной болезни у пожилых больных // Consilium Medicum. 2007. Т. 10. № 8. С. 27–33.
4. *Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J.* Endoscopy in gastrointestinal bleeding // Lancet. 1974. Vol. 304. № 7877. P. 394–397.

П.Л. ЩЕРБАКОВ
Метеоризм. Зачем включать пеногасители в схемы лечения?

1. Болезни органов пищеварения: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Мазурина. М., 1984. 655 с.
2. *Фролькис А.В.* Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991. 224 с.
3. *Staiano A., Del Giudice E.* Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage // Pediatrics. 1994. Vol. 94. № 2. Pt. 1. P. 169–173.
4. *Van Outryve M., Milo R., Toussaint J., Van Eeghem P.* «Prokinetic» treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride // J. Clin. Gastroenterol. 1991. Vol. 13. № 1. P. 49–57.
5. *Günther U., Bojarski C., Buhr H.J. Zeitz M., Heller F.*. Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes // Int. J. Colorectal Dis. 2010. Vol. 25. № 11. P. 1377–1382.
6. *May A., Albert J., Keuchel M., Moog G., Hartmann D.* Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen / Z. Gastroenterol. 2010. Vol. 48. № 12. P. 1384–1404.
7. *Trentz R.* Bruch Berchtold: Berchtold Chirurgie mit StudentConsult-Zugang. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2006.
8. *Самедов Б.Х.* Рекомендации по применению эспумизана при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта и трансэндоскопических манипуляциях. Учебное пособие для слушателей I и VI факультетов академии, врачей-эндоскопистов. СПб.: Военно-медицинская академия, кафедра гастроэнтерологии, 2002.
9. *Holtmann G., Gschossmann J., Mayr P., Talley N.J.* A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16. № 9. P. 1641–1648.
10. *Weingärtner U., Petersen-Braun M.* Simeticon bei Säuglingskoliken wirksam und verträglich // Pharmazeutische Zeitung. 2004. Vol. 28.

Е.А. САБЕЛЬНИКОВА
Клинические аспекты дисбактериоза кишечника

1. *Уголев А.М.* Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука, 1972. 358 с.
2. *Парфенов А.И.* Энтерология. 2-е издание. М.: МИА, 2009. 875 с.
3. *Шептулин А.А.* Синдром избыточного бактериального роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999. № 3. С. 51–54.
4. *Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А.* Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998. № 1. С. 66–70.
5. *Casafont F., Martin L., Pons-Romero F.* Bacterial overgrowth in the small intestine in chronic liver disease. Proceeding of the Falk Symposium 100. Kluwer Academic Publishers, 1998. P. 332–340.
6. *Hentges D.J.* Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press, 1983.
7. *Salminen S., Isolauri E., Onela T.* Gut flora in normal and disordered states // Chemotherapy. 1995. Vol. 41. Suppl. 1. P. 5–15.
8. *Бондаренко В.М., Парфенов А.И.* Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 67–70.
9. *Хавкин А.И.* Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. 416 с.
10. *Berg R.D.* The indigenous gastrointestinal microflora // Trends. Microbiol. 1996. Vol. 4. № 11. P. 430–435.
11. *Stephen A.M., Cummings J.H.* The microbial contribution to human faecal mass // J. Med. Microbiol. 1980. Vol. 13. № 1. P. 45–56.
12. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
13. *Moore W.E., Moore L.H.* Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer // Appl. Environ. Microbiol. 1995. Vol. 61. № 9. P. 3202–3207.
14. *Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T.* Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles // Gut. 2001. Vol. 48. № 2. P. 198–205.
15. *Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans-van Vilet W.M. et al.* The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinl tract // Microbiol. Ecol. Health. Dis. 2001.Vol. 13. P. 129–134.
16. *Mountzouris K.C., McCartney A.L., Gibson G.R.* Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 87. № 5. P. 405–420.

Литература

17. *Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P.* Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999. Vol. 28. № 1. P. 19–25.
18. *Hooper L.V., Gordon J.I.* Commensal host-bacterial relationships in the gut // Science. 2001. Vol. 292. № 5519. P. 1115–1118.
19. *Xu J., Gordon J.I.* Honor thy symbionts // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. № 18. P. 10452–10459.
20. *Falk P.G., Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.I.* Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998. Vol. 62. № 4. P. 1157–1170.
21. *Madsen K., Cornish A., Soper P. et al.* Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 3. P. 580–591.
22. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // Science. 2001. Vol. 291. № 5505. P. 881–884.
23. *Cario E., Gerken G., Podolsky D.K.* Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C // Gastroenterology. 2004. Vol. 127. № 1. P. 224–238.
24. *Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al.* Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // Cell. 2004. Vol. 118. № 2. P. 229–241.
25. *Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O, Kasper D.L.* An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // Cell. 2005. Vol. 122. № 1. P. 107–118.
26. *Shanahan F.* The host-microbe interface within the gut // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 16. № 6. P. 915–931.
27. *Gordon J.I., Hooper L.V., McNevin M.S. et al.* Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 273. № 3. P. G565– G570.
28. *Conly J.M., Stein K., Worobetz L., Rutledge-Harding S.* The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K // Am. J. Gastroenterol. 1994. Vol. 89. № 6. P. 915–923.
29. *Hill M.J.* Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis // Eur. J. Cancer. Prev. 1997. Vol. 6. Suppl. 1. P. S43–S45.
30. *Roberfroid M.B., Bornet F., Bouley C., Cummings J.H.* Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain // Nutr. Rev. 1995. Vol. 53. № 5. P. 127–130.
31. *Калмыкова А.И.* Пробиотики. Терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья. Новосибирск: НПФ «Био-Веста», СибНИПТИП СО РАСХН, 2001. 208с.
32. *Шендеров Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998. 416 с.
33. *Минушкин О.Н.* Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. Гастроэнтерология/хирургия. 2007. № 7. С. 59–64.
34. *Осипов Г.А., Демина А.М.* Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестн. РАМН. 1996. Т. 13. № 2. С. 52–59.
35. *Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О.* Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2001. № 3. С. 270–279.

14-й Международный Славяно-Балтийский научный форум

14–16 мая 2012 года

Санкт-Петербург – Гастро-2012

В программе:
– 14-я Международная научная конференция «Гастроэнтерологические и гепатологические аспекты врачебной практики»
– Пленум Правления Научного общества гастроэнтерологов России
– Всероссийская научная конференция по вопросам колопроктологии и расширенное заседание Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника
– Северо-Западная научная конференция по вопросам гастроинтестинальной эндоскопии
–12-я Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» и Межрегиональный симпозиум по вопросам детского питания (при участии НЦЗД РАМН, ЦНИИ гастроэнтерологии, НИИ питания РАМН)
– Межрегиональный симпозиум по генетически детерминированным заболеваниям органов пищеварения
– 11-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача» (совместно с НИИ питания РАМН, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Московским НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и ЦНИИ экспериментальной медицины РАМН)
– IV Международный конкурс молодых ученых «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии»
– Заседание Санкт-Петербургского «Гастро-Интеллект-Клуба»
– Мини-симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний
– Выставка лекарственных средств, медицинской техники, лечебного питания и БАД к пище

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

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@list.ru
+7 (812) 499-44-40

Gastro® Avanetik

Подписка-2012

Поставщик: ООО «Медфорум-Альфа», ИНН 7723809029, КПП 772301001,
109369, Москва, Новочеркасский б-р, 29, кв. 120, тел.: (495) 234-07-34

Эффективная фармакотерапия

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029 КПП 772301001		Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК Сч. №	044525555 30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Коли-чество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология»	шт.	6	200-00	1200-00
				Итого:	1200-00
				Без налога (НДС).	–
				Всего к оплате:	1200-00

НДС не облагается.
Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия Романенко А.Е.
Главный бухгалтер Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение Кассир	Форма №ПД-4 ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Гастроэнтерология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись)_____
Извещение Кассир	Форма №ПД-4 ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Гастроэнтерология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись)_____

ХОЛИТ

ЭФФЕКТИВНАЯ ПОМОЩЬ при желчнокаменной болезни

www.netkamney.ru
неткамней.рф

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

Холит – это натуральный фитокомплекс из лекарственных трав

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

Рекомендован ведущими гастроэнтерологами России

Может применяться длительно

Не вызывает привыкания и синдрома отмены

Реализуется в аптечных сетях, доступен по цене

Растительный препарат компании ГРИНВУД

Наши дистрибьюторы – ведущие национальные фармацевтические компании.
Розничные продажи: 78 регионов, более 100 крупнейших аптечных сетей России, более 30 000 аптек.

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

Не является лекарственным средством. БАД. Имеет противопоказания к применению. Проконсультируйтесь с врачом. Разрешено к применению в России. СГР № RU.77.99.11.003.E.001897.10.10 от 14.10.2010 г. На правах рекламы.

Реклама

PR-RU-ABB-HEP-76(07/11)

Обновление – это жизнь.

Регенерирующее и детоксикационное средство

Гептрал® предотвращает лекарственную гепатотоксичность и быстро восстанавливает функции печени у пациентов при полихимиотерапии[1,2]

ГЕПТРАЛ (адеметионин).
Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина.
Фармакологические свойства. Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению**: Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.). **Противопоказания**: Гиперчувствительность, беременность (**I-II** триместр), период лактации, возраст до 18 лет.
Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м); порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии – внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие**: Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°С, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников.

1. В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская «Возможности Гептрала® в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных», Методические рекомендации для врачей, 2010
2. Действующая инструкция по препарату

ООО «Эбботт Лэбораториз»
141400, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5, Химки Бизнес Парк
Телефон: 7 (495) 258-42-70, факс: 7 (495) 258-42-71. www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life