

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 6 (37), 2014

Гастроэнтерология. Гепатология

Учредитель:  
ООО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№12055-Ж, свид. о перерегистрации  
от 14.10.2011 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолқын

Журналисты:  
Тленчиева Нағима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050012, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4  
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Уважаемые коллеги!



Перед вами очередной журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гастроэнтерология и гепатология. Здесь вы найдете статьи о новейших достижениях по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Традиционно наш журнал открывает интервью. Сегодня гость нашей редакции к.м.н., врач-гастроэнтеролог Ю.П. Шумков. Он расскажет о роли кишечника в иммунной системе организма.

В номере публикуются Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического гепатита С у взрослых.

Думается, что особый интерес вызовет материал о прошедших мастер-классах на темы: «Ведение пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы и хроническим вирусным гепатитом» и «Терапевтические аспекты трансплантации печени» для представителей медицинской науки и практики. Проводил их Яков Барух, профессор Университета Технион, заведующий центром Гепатологии в институте Гастроэнтерологии клиники «Рамбам». Также мы публикуем интервью с ним.

Не оставили мы без внимания I Евразийский съезд терапевтов и VI конгресс кардиологов Казахстана, материал о котором подробно представил наш корреспондент. На этом форуме были обсуждены вопросы организации терапевтической и кардиологической службы.

Для практикующих врачей мы подготовили статьи в рубриках «Клинический случай», «Практическому врачу», «Клуб гастроэнтерологов».

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за четыре года своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют отклики наших читателей. Мы всегда готовы учитывать ваши интересы, открывая новые рубрики.

Продолжается годовая подписка на журнал, информацию вы найдете на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаем Вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Юрий Шумков: Здоровый кишечник – залог здоровой и долгой жизни.....6

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Международный опыт в отечественную практику .....9

В фокусе внимания гастроэнтерологов – полиморбидный больной! ..... 16

Яков Барух: Не забывайте своевременно посещать врача! ..... 21

Современные подходы к диагностике и лечению поражений печени ..... 24

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения хронического гепатита С у взрослых..... 28

## ОБЗОРЫ

Эволюция терапии хронического гепатита С: международный опыт и клиническая практика в Казахстане.  
Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Доскожаева С.Т., Джумабаева А.Е., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А.,  
Новицкая М.С., Маденова С.С., Рахметова В.С., Жусупова Р.Т., Куатбаева А.М., Булегенова М.Г. .... 47

Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта.  
Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко В.С., Бурагина Т.А. .... 52

Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. Каратеев А.Е. .... 58

Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста. Фадеев Г.Д., Богун Л.В. .... 66

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине:  
проспективное постмаркетинговое обсервационное исследование. Харченко Н.В. .... 72

Эффективность и безопасность энтекавира плюс комплекса карнитина (Godex®) в сравнении с энтекавиром  
в виде монотерапии в лечении пациентов с повышенными уровнями АЛТ при хроническом гепатите В:  
рандомизированное, многоцентровое открытого типа исследование. Исследование GOAL. .... 81

Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь  
с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443.  
Скрытний И.Н. .... 88

## КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор). Волкова Н.Н. .... 95

Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков.  
Волков М.Ю., Синица А.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Тихонов И.В. .... 100

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Метаболический синдром с позиций кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы.  
Смирнова Л.Е., Виноградов В.Ф., Смирнов А.В., Ковтунова Н.П., Качалова А.С. .... 104

Оценка эффективности пантопразола и орнидазола в составе эрадикационной терапии при  
язвенной болезни. Есенжанова Г.М., Умарова С.У., Джумаханова М.Д. .... 109

Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты? Захаренко С.М. .... 114

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Печень как орган-мишень: чем мы можем помочь пациенту. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. .... 118

Актуальность неотложной кислотогигибиции в лечении кислотозависимых заболеваний  
органов пищеварения. Палий И.Г., Заика С.В., Мырушук Н.Н. .... 125

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Роль и значение ассоциативно-образных терминов в гастроэнтерологии.  
Енокян С.Г., Бейсебаева А.К., Ли Д.Ю., Тулепбаева А.Т., Раманкулова А.Е. .... 134

НОВОСТИ ..... 138



## **ALMATY HEPATOLOGY 2014**

**АЛМАТЫ, ҚАЗАҚСТАН**

**03.10.2014 – 04.10.2014**

**ALMATY, KAZAKHSTAN**



Аль-Фараби проспекті, 77/7, «Есентай Тауэр»  
проспект Аль-Фараби, 77/7, «Есентай Тауэр»  
«Esentai Tower», 77/7, Al-Farabi Avenue

**WWW.KASL.KZ**





# Здоровый кишечник – залог здоровой и долгой жизни



Нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта гораздо больше, чем мы привыкли считать. Заботясь о своем здоровье, мы порой забываем о значимости кишечника, а между тем кишечник – это главный и самый большой иммунный орган нашего организма. Именно здесь в результате слаженной работы лимфоцитов и микрофлоры рождается крепкий, здоровый иммунитет. С вопросами относительно некоторых проблем ЖКТ мы обратились к кандидату медицинских наук Ю.П. Шумкову, врачу-гастроэнтерологу высшей категории ФАО «Железнодорожные госпитали медицины катастроф» г. Алматы.

– Для Казахстана ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания актуальны, так как уровень инфицированности составляет более 70%. Юрий Петрович, от чего зависит выбор схемы эрадикации *H. pylori*?

– Выбор схемы ЭТ Нр-инфекции согласно рекомендациям Маастрихт IV (Флорентийский консенсус, 2012) зависит от чувствительности Нр к кларитромицину в регионе. В нашей стране, к сожалению, имеет место высокая резистентность к кларитромицину (более 15–20%). С чем это связано? По мнению специалистов, это связано с бесконтрольным назначением этой группы препаратов врачами, а иногда и провизорами, приводящее к резистентности микрофлоры к этим макролидам. В итоге, трудности испытывают не только гастроэнтерологи, но и пульмонологи, у которых в стандартах лечения тоже есть этот препарат. Поэтому сегодня в Казахстане используется триплетная схема, включающая амоксициллин и левофлоксацин, а также квадротерапия на основе висмута.

– Между рекомендациями консенсуса Маастрихт IV и российскими Стандартами, разработанными Санкт-Петербургскими

гастроэнтерологами, существуют расхождения. Каких рекомендаций придерживаются казахстанские гастроэнтерологи и почему?

– Да, действительно алгоритм лечения Нр-инфекции, предложенный нашими российскими коллегами, несколько отличается от Маастрихта. Ими предложено заменить в триплетной схеме левофлоксацин на макмирор. Однако принимать слепо эту модификацию, на мой взгляд, не стоит. Казахстанская медицина сегодня твердо стоит на доказательных принципах. Поэтому необходимо проведение рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований в популяции нашего региона. И если полученные данные будут такими же обнадеживающими, как у российских коллег, то этой схеме будет дан «зеленый свет».

– Как Вы уже сказали, наблюдается высокая антибиотикорезистентность *H. pylori* к основным препаратам, используемым в схемах ЭТ первой линии. Какие еще существуют причины неэффективности антихеликобактерной терапии?

– Помимо антибиотикорезистентности Нр существуют и другие ошибки в назначении антихеликобак-



терной терапии. Все врачи знают, что надо назначать ингибитор протонной помпы (ИПП) два раза в сутки, но назначать в удвоенной терапевтической дозе. Вот пример: у пантапразола терапевтическая доза 40 мг и удвоенная доза – это 80 мг два раза в сутки. А ведь на рынке нашей страны существует еще и доза 20 мг и 10 мг. И конечно, не зная терапевтическую дозу, врачи допускают ошибки в лечении. А ведь от ИПП зависит 9–12% успеха эрадикации. Вторая проблема: несоблюдение длительности приема лекарственных средств. Минимальный срок приема, установленный Маастрихтом IV, это 10 дней. А у нас до сих пор лечат 7 дней. Еще 10% потери эффективности. И естественно, оригинальные препараты, хоть и более дорогие, но более эффективные и безопасные.

**– При лечении инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующими заболеваниями других органов и систем возможна полипрагмазия. Как предупредить побочные эффекты, связанные с лекарственными взаимодействиями?**

– Антибиотики, которые мы используем для лечения *H.p.*-инфекции, имеют широкий спектр побочных эффектов. Поэтому при наличии у больного сопутствующей патологии лучше проверять взаимодействие лекарственных средств по инструкции к ним. А также важно выделить ту патологию, которая наиболее угрожает здоровью пациента, и применить поэтапную терапию. Сначала более тяжелую, а затем второстепенную. Лечение *H.p.*-инфекции зачастую лучше отложить на второй этап, чтобы избежать лекарственного взаимодействия. У больного также необходимо уточнять непереносимость препаратов и объяснить пациенту возможные побочные эффекты.

**– На гастроэнтерологических форумах, на мой взгляд, недостаточное внимание уделяется заболеваниям кишечника (относительно выступлений, посвященных заболеваниям желудка, поджелудочной железы, печени и т.д.). Какова доля заболеваний кишечника в структуре заболеваний ЖКТ?**

– По официальной статистике, в РК удельный вес заболеваний кишечника невелик: менее 3–5%. А в развитых странах до 10% всего населения страдают синдромом раздраженного кишечника (СРК). Почему такое несоответствие? Дело в том, что заболевания кишечника чаще всего ставятся вторым диагнозом и не попадают в официальную статистику. И у нас на самом деле процент страдающих кишечной патологией не меньше, чем за рубежом.

**– Следует ли отнести к числу важных и актуальных проблему СРК?**

– Да, безусловно. Об этом цифры заболеваемости говорят сами за себя.

**– Существуют ли унифицированные методы оценки микрофлоры у пациентов с СРК?**

– Оценка качественного и количественного состава микробиоты в нашей стране осуществляется только для микрофлоры толстой кишки – это микробиологическое исследование кала. Однако достоверность его не всегда высока. Это связано с правильным забором материала, со временем транспортировки образца до лаборатории, качества используемых сред. К сожалению, исследование позволяет определить максимум 30 видов микроорганизмов, а в толстой кишке их до 500. Вот и судите сами. Что касается тонкого кишечника, то спектр его микробиоты определить практически невозможно. Хотя некоторые наши ученые пытаются исследовать аспират из 12-перстной кишки, тощей кишки. Но на самом деле нужны интестиноскопы (которых нет в стране), и тогда результаты будут гораздо точнее.

**– Есть мнение, что в развитии СРК, помимо основных патогенетических факторов, важную роль играет генетическая предрасположенность. Прокомментируйте, пожалуйста.**

– Этот вопрос очень дискуссионный. Во-первых, существует «истинный» СРК и постинфекционный-СРК (ПИ-СРК). Во-вторых, еще не все звенья патогенеза этого функционального расстройства установлены. Четко известно, что есть психоэмоциональная перегрузка ЦНС с формированием доминирующего очага возбуждения в коре головного мозга, приводящая к потоку «неправильных» импульсов к интрамуральным (ауэрбаховским) сплетениям стенки кишки. Это приводит к нарушению нормального ритма перистальтики кишки. Также важную роль играет нарушение порога висцеральной чувствительности рецепторов (особенно барорецепторов) стенки кишки. Описывают важную роль энтеринерной системы кишечника (открытую проф. Уголевым). В результате нарушается нормальный пассаж кишечного содержимого, приводящего к дисбалансу микробиоты кишки. В последнее время действительно появились научные работы, свидетельствующие о том, что висцеральная гиперчувствительность рецепторов кишки это наследственно обусловленное явление. Однако, на мой взгляд, эти факты требуют дальнейшего изучения.

**– Где в Алматы можно пройти медико-генетическую диагностику заболеваний ЖКТ?**

– В Алматы существует частная лаборатория «Tree Gene», которая проводит молекулярно-генетические исследования по диагностике: синдрома Жильбера, муковисцидоза, болезни Вильсона-Коновалова и т.д.

**– Юрий Петрович, возможно ли на ранних этапах диагностировать лактазную недостаточность, глютеную непереносимость?**

– Эти заболевания на ранних сроках диагностировать сложно. Дебют этой патологии проходит в виде синдро-



ма мальабсорбции. Многие врачи расценивают его как кишечную инфекцию, синдром избыточного бактериального роста и т.д., назначают антидиарейные препараты, про- и пребиотики, эубиотики, антисептики. Получают клинический эффект, однако, он кратковременный. И больной начинает свое хождение между врачей. Даже хорошо подготовленному специалисту в нашей стране трудно сразу выставить этот диагноз. Требуется проведение интестиноскопии с прицельной биопсией и очень тщательный сбор анамнеза, ведение пищевого дневника.

**– В чем заключается адекватная терапия этих заболеваний?**

– На первый план выходит правильное питание. Из рациона исключают продукты, содержащие глютен (готовые супы, сосиски, сардельки, хлебобулочные изделия, каши и т.д.) и лактозу соответственно. Примерно у 80% больных состояние улучшается сразу после перехода на диету. Диета эта пожизненная. В случаях с развитием экссудативной энтеропатии больным назначают инфузионную терапию, с целью коррекции метаболических нарушений (белкового, жирового, углеводного, водно-электролитного обменов).

**– Нужно ли отменять ферментативные препараты в стадии ремиссии? Из чего следует исходить?**

– В стадии ремиссии обычно не требуется применения каких-либо медикаментов. Только соблюдение диеты.

**– Как Вы считаете, нужно ли проводить скрининг среди детей на выявление данных патологий?**

– Это генетические детерминированные заболевания и распространенность может достигать 1:256 по данным наших российских коллег. Скрининговые исследования среди детей, по моему мнению, обоснованы. Ведь для скрининга используется кровь, и методика позволяет обследовать большую популяцию детей одновременно.

**– В последнее время в литературе много публикаций, посвященных изучению микробиоты и коррекции нарушений микрофлоры кишечника при различных состояниях. Не приводит ли применение пробиотиков к физиологической зависимости?**

– Как я уже говорил выше, микробиота кишечника – это более 500 видов микроорганизмов. А в современных симбиотиках (последнее поколение пробиотиков) содержится не более 2–3 штаммов. Я сомневаюсь, что такая зависимость существует. Опубликованных данных, посвященных этому вопросу, на сегодняшний день нет.

**– Насколько микробиом индивидуума может регулировать жировой обмен?**

– Действительно микробиота человека участвует в липидном обмене. Вспомним энтерогепатическую

циркуляцию желчных кислот (ЖК). Первичные ЖК синтезируются в печени и с желчью поступают в просвет кишечника, где под действием микробиоты превращаются во вторичные ЖК. 90% вторичных ЖК всасываются через стенку кишки в системный кровоток и поступают обратно в печень, где из них, в свою очередь, образуются третичные ЖК. Как известно, первичные и третичные ЖК являются транспортными агентами для таких гидрофобных соединений, как холестерин и фосфолипиды. Таким образом, при нарушении состава кишечной микробиоты может возникать дефицит синтеза вторичных и третичных ЖК, что в свою очередь, влияет на обмен холестерина и фосфолипидов.

**– Расстройство функции опорожнения кишечника – деликатная тема, тем не менее, многие с ней сталкиваются. Насколько эффективно и безопасно самостоятельное лечение запоров, хронических диарей?**

– К сожалению, из-за деликатности этой проблемы, большинство людей, столкнувшихся с ней, предпочитают лечиться самостоятельно (без осмотра врача): у провизора в аптеке, по рекомендациям друзей, соседей, родственников и т.д. К чему это может привести? Во-первых, можно «заглушить» основные симптомы заболевания, а ведь под маской просто запора или диареи может скрываться онкология. Во-вторых, такое лечение зачастую имеет кратковременный эффект, и больному приходится повторять эти курсы, что ведет не только к увеличению затрат на лечение, но и к привыканию организма к этим лекарственным средствам (особенно при запорах). В итоге, коррекция сложившейся ситуации крайне сложна для врача. В-третьих, очень часто больные не соблюдают правильное дозирование лекарства, а это приводит к появлению побочных эффектов от его приема. В результате, было одно заболевание стало – два.

**– Вопрос этического плана. Нужно ли предоставлять пациенту право выбора при выписывании препарата: оригинал или дженерик?**

– Врач обязан при выписке рецепта указывать действующее вещество препарата. Конечно целесообразно сказать больному, что оригинал лучше дженерика, но и соответственно дороже. Однако такой подход встречает критику со стороны компаний, производящих дженерические препараты (лоббирование интересов компаний-поставщиков оригинальных ЛС). Мое мнение таково: больной сам должен делать выбор, какой препарат покупать. Врач дает равноценную полную информацию, а пациент выбирает.

**– Спасибо большое за содержательную беседу.**

*Вопросы задавала Айгуль Рахметова*



# Международный опыт в отечественную практику



Проведение мастер-класса  
в АО «Национальный научный  
медицинский центр», г.Астана

В марте текущего года в городах Астана и Алматы прошли мастер-классы на темы: «Ведение пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы и хроническим вирусным гепатитом» и «Терапевтические аспекты трансплантации печени» на базе АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» и АО «Национальный научный медицинский центр» для представителей медицинской науки и практики. Проводил их Яков Барух, профессор Университета Технион, заведующий центром Гепатологии в институте Гастроэнтерологии клиники «Рамбам», член AASLD и EASL. Государственная клиника «Рамбам» – ведущий медицинский центр, расположенный на севере Израиля в г. Хайфа, основанный в 1938 г. «Рамбам» – это 45 клиник, 9 институтов, 36 стационарных отделений, 6 научно-исследовательских лабораторий. Штат медицинского центра насчитывает более 5000 человек.

Свыше 600 специалистов со всех регионов Казахстана, а также ближнего зарубежья приехали для участия в мастер-классах. Модератором мастер-классов была д.м.н. Г.М. Курманова, профессор кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Организатором мероприятия выступили кафедра интернатуры и резидентуры по терапии №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и фармацевтическая компания «PRO.MED.CS Praha a.s.».

Мастер-классы профессора Я. Баруха были посвящены заболеваниям гепатобилиарной системы. В выступлении доктора были затронуты важные и актуальные на сегодняшний день темы: холестаз в практике врача, дифференциальная диагностика патологий гепатобилиарной системы, противовоспалительная терапия гепатита С, новые препараты для лечения гепатита С, анализ клинических примеров.

Любой патологический процесс в печени может сопровождаться синдромом холестаза – уменьшением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. При холестазе наблюдаются уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях,

задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина). Длительно сохраняющийся холестаз (в течение месяцев или лет) приводит к развитию билиарного цирроза.

Холестаз разделяют на вне- и внутрипеченочный, острый и хронический, желтушный и безжелтушный. Внепеченочный холестаз возникает при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутрипече-



При регургитации желчи в кровь появляются такие симптомы, как кожный зуд, желтуха, ксантомы, ксантелазмы, темная моча, а также системные поражения: острая почечная недостаточность, развитие острых язв и эрозий в желудке, кровотечения, повышенный риск раз-

В норме эти ферменты синтезируются гепатоцитами и экскретируются желчью, то есть концентрация их в желчи значительно выше, чем в крови или в содержимом гепатоцитов. При нарушении оттока желчи, но продолжении ее образования, неизбежно наступает холемия, то есть повышение содержания элементов желчи в крови, в том числе ЩФ. Таким же образом объясняется повышение содержания в крови желчных кислот, холестерина, прямого билирубина, ГГТП. Эти биохимические проявления характерны для любого холестаза – и внутрипеченочного (ХГ, ЦП), и внепеченочного (механическая желтуха, склерозирующий холангит). Поэтому биохимические сдвиги не помогают

Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. Помимо холестаза она свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, а особенно при развитии ЦП, со-





держание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутripеченочном, так же как и при внепеченочном, холестазае отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности.

В настоящее время, доступным в диагностике печеночной патологии и желчных протоков является ультразвуковое исследование (УЗИ), преимуществом которого являются неинвазивность, возможность многократного сравнительного повторения для определения тактики лечения. Чувствительность УЗИ в диагностике заболеваний печени и желчевыводящих путей достигает до 30%. УЗИ позволяет исключить внепеченочный холестаз (билиарную гипертензию), но при внутripеченочном холестазае этот метод малоинформативен.

При УЗИ в случае внутripеченочного холестаза возможно выявление повышения эхогенности стенок внутripеченочных желчных протоков, сужение их просвета.

Компьютерную томографию (КТ) можно использовать как альтернативный атравматический метод обследования. Обнаруживаемое при КТ расширение желчных протоков дает возможность более точно (до 90%) верифицировать ту или иную патологию.

Перспективно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), как неинвазивного высокоинформативного метода, широко используемого для диагностики обструкции общего желчного протока и установления ее причины.

При подозрении на внутripеченочный холестаз установить диагноз помогает биопсия печени. Если обнаруживаются изменения в желчных протоках, обязательна эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ).

Биопсия печени может быть выполнена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита). Локализовать уровень поражения (внутри-



**Мастер-класс проводит профессор Я. Барух**



**Обсуждение вопросов после мастер-класса: профессор Я. Барух, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе АО «Национальный научный медицинский центр» С.К. Туганбекова, д.м.н., профессор, руководитель Центра клеточных технологий и трансплантации Б.А. Каюпов**

или внепеченочный) помогает также холесцинтиграфия.

При морфологическом исследовании печени выявляются признаки собственно холестаза (стаз билирубина в гепатоцитах, каналах и клетках Купфера), легкие дистрофические изменения гепатоцитов, некоторые из них могут быть окружены моноклеарными клетками, инфильтрация в стенках и вокруг внутри-, междольковых и септальных желчных протоков, нарушение целостности их базальной мембраны, пролиферация эпителия холангиол, перидуктальный фиброз, который затем распространяется шире с формированием ЦП, а также признаки, отражающие этиологические и патогенетические механизмы, приведшие к развитию холестаза (дистрофия, некрозы ге-

матоцитов, инфильтрация внутripеченочная или портальная, нарушение архитектоники печени и др.).

Продолжая свое выступление, профессор Яков Барух более детально описал морфологические изменения печени, характерные для ее тяжелых холестатических заболеваний – ПБЦ и ПСХ, также приводящего к ЦП (вторичному билиарному).

Изменения внепеченочных и крупных внутripеченочных протоков при ПСХ характеризуются утолщением и фиброзированием стенки в сочетании со смешанными воспалительными инфильтратами; нередко наблюдается деформация протоков с участками расширения и сужения их просвета; изменения мелких внутripеченочных протоков на ранних стадиях представ-



лены пролиферацией и отеком в одних портальных трактах и исчезновением в других, часто в сочетании с фиброзирующим перихолангитом (симптом «луковичной шелухи»). Поздние стадии ПСХ характеризуются прогрессированием фиброзных изменений, ведущих к трансформации желчных протоков в соединительнотканые тяжи. Проявления заболевания, связанные с паренхимой печени, не дают дополнительной информации, но имеют прогностическое значение.

Лечение холестаза в основном патогенетическое. Оно направлено на улучшение транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до просвета кишки, что способствует уменьшению клинических проявлений.

Этиотропное лечение возможно при внепеченочном холестазе (оперативное устранение обструкции) и реже – при внутрипеченочном (трансплантация печени).

Наиболее эффективным средством при холестазе является урсодезоксихолевая кислота (УДХК/УРСОСАН). Этот препарат сам является гидрофильной желчной кислотой. Но в отличие от токсичных гидрофобных желчных кислот УДХК не токсична. При приеме УДХК по механизму обратной связи уменьшается продукция собственных токсических желчных кислот, то есть они «вытесняются» УДХК, и зуд уменьшается.

Докладчик напомнил, что впервые УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя (что нашло отражение в ее названии: ursus – медведь) китайскими медиками, которые на протяжении многих веков применяли желчь бурого медведя для лечения различных заболеваний, в том числе для лечения желчнокаменной болезни. В процессе лечения этого заболевания отмечено улучшение «печеночных» биохимических показателей, что и явилось основанием расширения терапевтических возможностей УДХК и ее назначения при холестатических заболеваниях печени.

УДХК считают препаратом выбора в лечении многих холестати-

ческих заболеваний печени, в частности ПБЦ. Его длительный прием приводит к уменьшению зуда, желтухи, асцита, снижению билирубина и трансаминаз. На фоне терапии УДХК значительно дольше не требовалась трансплантация печени больным ПБЦ, а у пациентов, перенесших трансплантацию, процесс приживления происходил в более короткие сроки. В мультицентровых испытаниях в США наблюдаемая выживаемость пациентов с ПБЦ после двух лет терапии УДХК значительно превосходила прогнозируемую.

В клинике «Рамбам» УДХК назначают в дозе 13–15 мг/кг в сутки длительно. Серьезных побочных эффектов не отмечается. Возможно небольшое послабление стула. Препарат противопоказан при острых воспалительных заболеваниях желчных путей, его нельзя сочетать с холестирамином из-за блокирования им всасывания УДХК. Специалисты одной из израильских клиник опубликовали информацию об ухудшении клинических данных у пациента, принимавшего УДХК в дозе 30 мг/кг; но в беседе с коллегами профессор Я. Барух выяснил, что предварительно не была оттитрована доза УДХК.

Гость из Израиля дал оценку эффективности УДХК для лечения большинства хронических холестатических заболеваний, подчеркнув, что способность лечить холестаз считается наиболее ценным свойством этого лекарственного средства.

УДХК является конкурентом токсичных желчных кислот при абсорбции в тонкой кишке, а также на мембране гепатоцитов и холангиоцитов. Считается, что положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавле-



ния их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке).

Кроме того, УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами гепатоцита: их транскрипционную регуляцию; включение в апикальную мембрану; фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия; а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез).

Собственно цитопротективное действие УДХК при холестазе определяется ее способностью, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану, повышая устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта.

Иммуномодулирующие свойства УДХК обусловлены преимущественно снижением пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Длительный прием УДХК угнетает экспрессию HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализует активность



цитотоксических Т-лимфоцитов, влияет на экспрессию дипептидил-пептидазы-4 и образование интерлейкина-2, уменьшает повышенное содержание эозинофилов, снижает синтез иммунокомпетентного IgM в сочетании с уменьшением продукции аутоантител.

Дополнительными механизмами воздействия УДХК могут служить ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов и антиоксидантные свойства, изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние на регенерацию печени.

Антифибротический эффект УДХК обусловлен снижением содержания активаторов фиброгенеза и непосредственным угнетением активности звездчатых клеток. Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков.

Доза УДХК 13–15 мг/кг/сут. при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по биохимическому ответу.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, обусловленный гепатотоксичными препаратами.

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) при лечении холестатических заболеваний рекомендует обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде болезней печени: первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе, прогрессирующем внутрисемейном холестазе 3-го типа, внутрипеченочном холестазе беременных и обсуждает ее назначение при лекарственном холестазе и доброкачественном внутрисемейном холестазе.

Вторую часть мастер-класса профессор посвятил эпидемиологии гепатита С, схемам терапии и новым препаратам для лечения данного заболевания.

Гепатит С – довольно распространенное заболевание. Ежегодно около 6 миллионов человек инфицируются вирусом гепатита С.



И эта цифра увеличивается с каждым годом. Около 150 миллионов человек хронически инфицированы и подвергаются риску развития цирроза или рака печени. В Израиле 2% населения инфицированы гепатитом С.

В настоящее время проблема номер один – диагноз острой инфекции часто не ставится, так как большинство инфицированных людей не имеют каких-либо симптомов и не подозревают, что являются носителями вируса гепатита С.

Вторая проблема – в разных странах лечение гепатита С проводится по национальным стандартам, утвержденным в их странах.

Сложившаяся ситуация в перспективе приведет к росту количества больных с фиброзом и циррозом печени.

В основе лечения гепатита С лежит комбинированная противовирусная терапия на основе интерферона и рибавирина.

Применение интерферона не может гарантировать полного выздоровления, однако позволяет предотвратить развитие цирроза и рака печени. Эффективность лечения значительно повышается, если интерферон используют в сочетании с рибавирином. Положительное действие достигается в 40–60% случаев.

К сожалению, интерферон не всегда хорошо переносится, не все генотипы реагируют на него одинаково хорошо и многие принимаю-

щие его пациенты не доводят лечение до конца.

Благодаря научным достижениям разработаны новые противовирусные препараты от гепатита С, которые могут быть более эффективными и лучше переносимыми, чем существующие.

В стандартном лечении гепатита С, как правило, применяется сочетание рибавирина и пегилированного интерферона. Но дело в том, что если пациент инфицирован вирусом 1 генотипа, то такое лечение может быть эффективным только в половине случаев.

В 2011 году FDA разрешило применение на территории США двух новых препаратов, боцепревира и теллапревира, ингибиторов протеазы NS3/4A, которая необходима вирусу для выработки функциональных белков. Однако оба препарата имеют серьезные побочные эффекты.

С 2012 года теллапревир был разрешен к применению в Израиле.

Теллапревир применяется как третий компонент к уже известным интерферону и рибавирину. Если в течение первого месяца вирус значительно не уменьшится или не исчезнет, то врач принимает решение о прекращении общей терапии. Если же после первого месяца лечения вирус не определяется, то терапия продолжается, при этом теллапревир отменяется после 16-й недели и продолжается прием ин-



терферона и рибавирина.

Вся терапия длится 6 месяцев, но это только в том случае, если вирусная нагрузка «упала» до неопределяемой величины в первый месяц (иногда лечение может продолжаться до года). В этом случае (6 месяцев) считается, что больной имеет самые высокие шансы на излечение – около 80%. Никакой гарантии, что вирус опять не вернется, нет. После окончания терапии контрольный анализ крови делается через 6 месяцев и если вирус не обнаружен, это означает, что терапия была успешной.

Протоколы терапии гепатита С постоянно совершенствуются.

Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США. Рекомендации разрабатывались группой экспертов, в которую входили, в том числе представители сообщества пациентов.

Группа американских специалистов исследовала терапевтический эффект софосбувира в сочетании с рибавирином в отношении пациентов, инфицированных хронической формой генотипов 2 и 3 гепатита С, которым не помогла или не подошла стандартная терапия. Применение новой комбинации лекарств позволило получить устойчивый

ной терапии софосбувиром пациентов с генотипом 1 без интерферона.

Ведущие фармацевтические компании продолжают работу по созданию высокоэффективных пероральных противовирусных препаратов.

В отличие от предыдущих противовирусных препаратов, усиливавших активность иммунной системы с помощью интерферона и других веществ, действие новой группы препаратов затрагивает способность вируса гепатита С к репликации и синтезу белков.

Ингибиторы протеазы ВГС включают одобренные FDA препараты боцепревир и телапревир, а также симепревир, асунапревир, данопревир, фалдапревир, совапревир, АВТ-450 и МК-5172.

Ингибиторы полимеразы ВГС включают аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, такие как софосбувир, мерицитабин и ALS-2200 (VX-135), а также ненуклеозидные препараты, среди них делеобувир, сетробувир, АВТ-072, АВТ-333, BMS-791325 и VX-222.

### Ингибиторы NS5A

Другие типы новых препаратов, тестируемые в настоящий момент, включают в себя блокатор микро-РНК.

Софосбувир относится к классу ингибиторов РНК-полимеразы NS5B.

Американскими исследователями установлено, что применение симепревира и софосбувира в сочетании с препаратом рибавирин позволяет подавить гепатит С у 80% пациентов.

Новый препарат – комбинация софосбувира и ледипасвира проходит клинические испытания. В течение 24-недельной терапии выявлен 95% ответ на лечение у пациентов с хроническим гепатитом С (взрослых).

Ученые одного из германских университетов сообщили о разработке и проведении второй фазы клинических испытаний новой методики лечения гепатита С без применения интерферона.

Интересные данные на 64-ой



EASL, Европейская ассоциация по изучению проблем печени, обновила рекомендации по лечению вирусного гепатита С. С февраля 2014 года доступна печатная версия рекомендаций.

В начале текущего года Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD), Научное общество инфекционистов США и Американское подразделение некоммерческой организации Международное общество против вирусов (International Antiviral Society) официально представили обновленные протоколы лечения гепатита С. Это первые протоколы, которые включают в себя противовирусные препараты софосбувир и симепревир, недавно одобренные

вирусологический ответ (отсутствие РНК вируса в крови) у 78% пациентов уже через три-четыре месяца лечения.

Вторая группа специалистов проводила испытания комбинации софосбувира, рибавирина и пегинтерферона альфа-2 на ранее не получавших лечения пациентах, инфицированных хронической формой всех подтипов вируса, включая наиболее распространенный, генотип 1. Через три месяца терапии устойчивый вирусологический ответ был получен у 90% инфицированных генотипом 1.

Серьезных побочных эффектов в ходе испытаний ни в первом, ни во втором случае выявлено не было. В США начаты испытания комплекс-



ежегодной Конференции AASLD (2013) в Вашингтоне представили японские ученые об испытаниях двойного режима терапии ВГС без интерферона и рибавирина на базе двух новых препаратов прямого действия – ингибитора комплекса репликации NS5A даклатавира (DCV, BMS-790052) и ингибитора протеазы NS3 асунапревира (ASV, BMS-650032). В исследование, проводившееся в Японии, где доминирует генотип 1b, были включены 222 пациента с хроническим гепатитом С данного подтипа. Особенностью исследования было то, что

органам Японии для одобрения к медицинскому применению.

Еще одно исследование в Германии – проходят тест два экспериментальных препарата фалдапревир и делеобувир против гепатита С генотипа 1.

Десятки новых препаратов находятся в стадии разработки, некоторые из них в настоящее время рассматриваются на утверждение FDA. После утверждения они станут доступными для пациентов с гепатитом С.

Спикер подчеркнул, что фармпроизводители тесно сотруднича-

та С, усиленный ритонавиром) и ABT-267 (ингибитор вирусного неструктурного белка NS5A) приняли участие больные гепатитом С генотипа 1b (с циррозом печени и без). Спустя 12 недель после завершения лечения устойчивый вирусологический ответ был отмечен у 95,2% пациентов, не проходивших ранее терапии. Среди больных, не ответивших на стандартное лечение, показатель вирусологического ответа составил 90%. ABT-450 – продукт сотрудничества двух крупных фармацевтических производителей. ABT-450 предназначен для использования в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения вирусного гепатита С.

Взаимодействия между препаратами могут стать проблемой, особенно для людей с прогрессирующим фиброзом или циррозом. Поэтому, подчеркнул профессор Барух, «необходимо продолжить исследования по изучению лекарственного взаимодействия».

Клинические, научные программы по разработке терапии для лечения гепатита С направлены на расширение научных знаний и клинической помощи с целью достижения высокой частоты устойчивого вирусологического ответа у широкого круга пациентов, в том числе тех, кто обычно плохо поддается лечению, включая не ответивших ранее на терапию на основе интерферона или пациентов с поздними стадиями фиброза или циррозом печени.

Подводя итоги, следует отметить, что выступление профессора Я. Баруха вызвало большой интерес. Присутствующие на мастер-классе гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты, терапевты, семейные врачи и ВОП дополнили свой багаж медицинских знаний, что позволит им в дальнейшем применить все лучшие наработки и достижения зарубежной современной медицины на практике.

*Подготовила Айгуль Рахметова*



**Л.К. Жадранова, директор ТОО «PRO.MED.Praha a.s.», профессор  
Я. Барух, Ш.С. Садыкова, директор Учебного Департамента внутренних  
болезней №2, доцент кафедры интернатуры и резидентуры по терапии  
№1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова**

две трети были женщины, а средний возраст участников превышал 63 года. Пациенты получали 60 мг даклатавира один раз в день и 100 мг асунапревира дважды в день в течение 24 недель. Общий устойчивый вирусологический ответ к 24 неделе составил 85%, в подгруппе, имевших непереносимость или противопоказания к интерферону – 87%, а в подгруппе, ранее не отвечавших на стандартную терапию – 81%. Ответ не зависел значимо от наличия или отсутствия IL28B CC – гена предиктора благоприятного ответа на терапию. Препарат с фиксированной комбинацией доз даклатавира и асунапревира в ближайшее время будет представлен регулирующим

ют со специалистами (гепатологами, инфекционистами) с целью создания таргетных препаратов направленного действия.

Сочетание 3–4 молекул с различным механизмом действия позволит прервать процесс репликации вируса гепатита С и будет способствовать достижению высокой частоты вирусологического ответа у разных пациентов.

На ежегодной встрече Американской ассоциации по изучению болезней печени были представлены убедительные результаты комплексного лечения гепатита С абсолютно новыми ЛС. В исследовании комплексной терапии препаратами ABT-450/r (ингибитор протеазы NS3/4A вируса гепати-



# В фокусе внимания гастроэнтерологов – полиморбидный больной!

С 3 по 6 июня в г. Алматы прошел I Евразийский съезд терапевтов и VI конгресс кардиологов Казахстана, где были обсуждены вопросы организации терапевтической и кардиологической службы, а также проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний. Впервые в южной столице было проведено такое масштабное научное мероприятие международного уровня, в котором приняли участие 1800 делегатов и гостей из 30 стран.

Организаторами международного форума выступили: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, Ассоциация терапевтов РК, Ассоциация кардиологов РК, Казахская ассоциация по изучению печени, Ассоциация нутрициологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов Казахстана.

Конгресс стал самым масштабным Национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины.

Научный и образовательный интерес к работе секции «Гастроэнтерология и гепатология» был вызван тем, что в мире наблюдается рост заболеваний органов пищеварения и печени, приводящих в перспективе к развитию предопухолевых состояний и ранней инвалидизации. В рамках прошедшего форума на гастро-секции были обсуждены проблемы выработки единых стратегических и тактических вопросов, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и вопросов рациональной



фармакотерапии, основанных на доказательной медицине.

Кроме того, еще одним несомненным преимуществом работы данной секции было участие в ней врачей различных специальностей – гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов, хирургов, эндоскопистов, терапевтов и др.

Приветствуя участников сателлитного симпозиума «Фокус внимания на полиморбидного больного: как минимизировать риски и нивелировать следствия осложнений лекарственной терапии», профессор Е.А. Изатуллаев (руководитель Центра гастроэнтерологии и эндоскопии объединенной университетской клиники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, председатель Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов РК) подчеркнул актуальность диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. По данным ВОЗ частота заболеваний гепатобилиарной системы составляет в популяции 10–15% в экономически развитых странах. Каждая пятая женщина и каждый пятнадцатый мужчина в возрасте старше 20 лет

страдают функциональными дискинезиями, холециститом, желчно-каменной болезнью или перенесли холецистэктомию.

В презентации «Дифференцированный подход к лечению рефлюкс-гастропатии» профессор Е.А. Изатуллаев представил не только современную классификацию гастритов и гастропатий, но и показал современную тактику лечения рефлюкс-гастропатий.

Причины, естественное течение и клиническое значение гастропатий отличаются от гастритов. Гастропатии обычно вызываются такими раздражающими агентами, как лекарственные средства (НПВС и алкоголь), желчным рефлюксом, гиповолемией, хронической сердечной недостаточностью. Причиной гастрита обычно являются инфекционные агенты (как НР), аллергические реакции и реакции гиперчувствительности. В клинической практике многие пациенты предъявляют основные жалобы на тошноту, вздутие желудка и эпигастральный дискомфорт. Дуоденогастральный рефлюкс может протекать бессим-



птомно, но довольно часто манифестирует серьезными клиническими проявлениями (боли во время еды, некоторое улучшение состояния после еды и вновь проявления дискомфорта через 3 часа после еды). ДГР встречается и у здоровых лиц при голодании или переедании.

«При сочетанной патологии мы имеем дело с полиморбидными пациентами, к тому же чаще старших групп. Допустим, пациент получает по поводу кардиологических заболеваний бета-блокаторы, тромболитики и другие лекарственные средства. Ему параллельно назначают препараты прикрытия. Насколько это безопасно? Необходим дифференцированный подход», – резюмировал докладчик.

Тему полиморбидного пациента с сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ и/или ЯБ продолжил известный российский гастроэнтеролог д.м.н., профессор Ю.П. Успенский (проректор по научной работе СПбГМА им. И.И. Мечникова, председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания).

Юрий Павлович начал свою презентацию с фразы К. Шварца, сказанной еще в 1910 г. «Без кислоты нет язвы». К кислотозависимым заболеваниям относятся: язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (гастродуоденит), синдром Золлингера-Эллисона, хронический панкреатит.

В настоящее время ГЭРБ занимает лидирующее положение среди всей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потеснив язвенную болезнь в общей структуре кислотозависимых заболеваний. Это дало основание выдвинуть на 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997 г.) следующее положение: «XX в. – век язвенной болезни, XXI в. – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

Изжога – основной симптом ГЭРБ и наблюдается у 75% больных. Для ГЭРБ характерно то, что это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное рефлюксом желудочного или кишечного содержимого в пищевод вне зависимости

от того, развивается при этом воспаление его слизистой или нет.

Для убедительности, на примере всем известного литературного героя И.А. Гончарова лектор представил симптоматику ГЭРБ у Обломова: «Изжога замучила, кашель по ночам, дыхание тяжелое...».

Современную врачебную практику невозможно представить без использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти препараты получают от 20 до 40% людей пожилого возраста, 6% из которых – более 9 мес. в году или постоянно. При этом с возрастом частота применения НПВП только увеличивается. К сожалению, практически в 100% случаев длительный прием НПВП приводит к развитию гастропатии.

В настоящее время при НПВП-гастропатиях широко применяют ингибиторы протонной помпы (ИПП). При продолжительном курсе лечения, включающем НПВП, показано проведение профилактических мероприятий с применением ИПП. Докладчик представил данные мета-анализа 12 исследований (ИПП и острые кишечные инфекции). У 2948 больных изучалась взаимосвязь между приемом ИПП и инфекции *C. difficile* и 6-ти работ (с участием 11 280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза. Риск развития последних оказался достаточно высок – ОР 3.33 (1.84-6.02), даже выше, чем клостридиальной диареей – ОР 1.96 (1.28-3.0).

Длительный прием ИПП увеличивает риск развития пневмонии, перелома шейки бедра (доказано в когортных исследованиях).

В последнее время очень активно фармацевтические компании продвигают генерические препараты, акцентируя внимание врачей на биоэквивалентности оригиналам. Уважаемый спикер из Санкт-Петербурга выразил свою точку зрения по этому поводу: «Биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной в сходных

экспериментальных условиях. Под биодоступностью понимается скорость и доля всасывания активного ингредиента или активного компонента лекарства, которое начинает действовать в точке приложения.

То есть, биоэквивалентность – это эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма. Биоэквивалентность – это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата».

Профессор Ю.П. Успенский порекомендовал слушателям сателлита в своей деятельности руководствоваться стандартами диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, принятых в марте 2010 г.

С большим интересом был встречен следующий доклад профессора Ю.П. Успенского «Редуцировать боль, не вызвав НПВП-зависимые поражения ЖКТ – это реально!».

НПВП обладают противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим, антиагрегационным, иммуносупрессивным эффектами. Ежедневно в мире более 30 миллионов человек принимают НПВП. Однако 20–40% пациентов, принимающих НПВП, испытывают неприятные ощущения со стороны ЖКТ, а 10–15% пациентов вынуждены прекратить прием препаратов.

Почему?

Потому что развитие серьезных осложнений при приеме НПВП часто происходит внезапно, без предшествующих проявлений.

Около 50–60% НПВП-ассоциированных язв желудка манифестируют сразу кровотечением, без предшествующей клинической симптоматики.

Исследование эффективности и безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 (сНПВП) – семейство «коксибов», мелоксикам, нимесулид и др. – в ряде крупных исследований подтвердило существенное уменьшение частоты серьезных ЖКТ-осложнений (ЖКК и перфорации язв) в сравнении с неселективными, однако возник вопрос о кардиоваскулярной безопасности с НПВП.

В частности, в 12-недельном ис-



следовании SUCCESS-1, в котором сравнивались целекоксиб с напроксеном и диклофенаком, было зафиксировано 2 случая ЖКТ-осложнений против 7 в группе НПВП. При этом инфаркт миокарда развился у 10 больных, принимавших целекоксиб, и лишь у одного, получавшего препараты сравнения.

НПВП кроме побочных проявлений на ЖКТ (диспепсии, кровотечения, язвы, перфорации), также оказывают негативное влияние на печень (повреждение печеночных клеток), почки (снижение клубочковой фильтрации), кроветворную систему (нарушение агрегации, повышение риска кровотечений), сердечно-сосудистую (артериальная гипертензия, периферические отеки).

В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями, «идеальный» НПВП кроме выраженного анальгетического, противовоспалительного эффектов, быстрого наступления эффекта, должен иметь отличный профиль безопасности и производиться в удобной к применению лекарственной форме.

В заключение докладчик не только обратил внимание присутствующих на необходимости прогнозирования и ведения больных с учетом комплексной оценки клинико-функциональных показателей гастропатий, индуцированных НПВП с различной степенью селективности, но и на мерах профилактики при лечении НПВП-индуцированных эзофагогастропатий.

Нередко практикующие врачи оказываются в ситуации, когда воздействие на причину развития заболевания невозможно и требуется коррекция состояния при помощи патогенетических средств.

Это в полной мере относится и к современной гепатологии, в которой этиотропная терапия возможна при хронических вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени и, в меньшей степени, при неалкогольном стеатогепатите. В других случаях применяется весьма разнородный класс лекарственных средств, называемый гепатопротекторами.

О современных аспектах и проблемах применения гепатопротекторов рассказал д.м.н., профессор

Г.М. Пичхадзе (номинант Почетного звания «GIBEX Fellow» Всемирного Института биопоиска, председатель Республиканского научного общества фармакологов, заведующий кафедрой фармакологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы).

Следующий доклад профессора Ю.П. Успенского «Дисбиоз кишечника и стеатоз печени: клинические и прогностические кластеры метаболического синдрома» был представлен на сателлитном симпозиуме «Секреты лечения часто встречающихся нозологий в условиях повседневной практики врача терапевта».

Дисбиоз кишечника при длительном течении (особенно это касается избыточного бактериального роста в тонкой кишке) увеличивает риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы, таких как неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный интралобулярный холестаз и другие воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта.

Терапия метаболических нарушений в печени, ассоциированных с дисбиозом кишечника, включает в себя воздействие как на печеночные, так и на кишечные звенья патогенеза. Воздействие на кишечные звенья патогенеза предусматривает: лечение основного заболевания ЖКТ, приведшего к развитию дисбиоза кишечника, нормализацию состава кишечного биоценоза, а также процессов пищеварения и всасывания. С целью восстановления нормального состава кишечной микрофлоры рекомендуется диета в зависимости от типа диспепсии и основного заболевания.

Ведущая роль в нормализации состава кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам, препаратам или продуктам питания, содержащим живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры.

Целесообразность использования пробиотиков сегодня не вызывает сомнения у большинства врачей. Назначение препаратов этой группы крайне важно в комплексном лечении ряда заболеваний внутренних органов, сопряженных с нарушениями

ми кишечного микробиоценоза. При улучшении состояния микрофлоры кишечника происходит восстановление ее функций (трофической, энергетической, синтетической, регуляторной, защитной, дезинтоксикационной и др.), что способствует нормализации защитных сил организма, восстановлению метаболических нарушений и, следовательно, ускоряет выздоровление или наступление ремиссии заболевания. Неуклонный рост интереса врачей разных специальностей и ученых к пробиотикам свидетельствует о высокой эффективности и безопасности данного класса препаратов. Наибольший интерес вызывают препараты бифидобактерий, лактобацилл, сахаромицетов, а также *Bacillus subtilis*. Профессор Успенский сказал, что, несмотря на обилие пробиотиков на полках аптек, он знает лишь четыре с большой доказательной базой.

Профессор С.А. Салехов (Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого) рассказал о патогенетических особенностях нарушения белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени на фоне инсулинорезистентности, а также представил алгоритм для оценки белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени при нормальных показателях белка и мочевины в крови, позволяющий выявить скрытый катаболический синдром.

Сообщение «Фармако-экономический анализ противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С» представили д.м.н., профессор А.В. Нерсесов (НИИ-КиВБ), к.ф.н. Е.Л. Степкина (ВШОЗ), А.Е. Джумабаева (НИИКиВБ, г. Алматы). Актуальность заявленной презентации обусловлена относительно высоким уровнем заболеваемости, широким распространением HCV-инфекции и значительными затратами на лечебно-диагностический процесс. Несмотря на постепенное снижение количества впервые зарегистрированных случаев гепатита С в течение последних лет, общее число больных пока еще достаточно значительное: в 2013 г. зарегистрировано с впервые выявленными болезнями





органов пищеварения 53 651 человек, в то время как в 2010 г. их было 56 485 человек.

Естественное течение заболевания приводит к формированию цирроза печени. Современные схемы противовирусной терапии признаны достаточно эффективным средством предотвращения прогрессирования ХГС. Комбинированная терапия ИФН-α или ПИФН-α и рибавирином позволяет достичь стабильной ремиссии у 40–95% больных.

Высокая стоимость лечения требует взвешенного подхода к выбору оптимальной тактики с учетом экономических показателей, поскольку наиболее эффективная схема противовирусной терапии с использованием ПИФН-α по своей стоимости в 3–4 раза превышает стоимость стандартного интерферона.

Современные международные рекомендации не только позволяют выбрать оптимальную схему противовирусной терапии для больного хроническим гепатитом (ХВГ), повысить эффективность лечения посредством рационального применения противовирусных препаратов, улучшить выживаемость, уменьшить летальность и риск развития ЦП и ГЦК, но и оптимизировать затраты на лечение.

Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии вызывает значительные трудности, если заболевание печени ранее протекало латентно. В этих случаях необоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения, несмо-

тря на отсутствие у больных симптомов очагового поражения ЦНС. О современных подходах к диагностике и лечению печеночной энцефалопатии поделилась с участниками форума к.м.н., доцент Ж.А. Алдашева, главный гастроэнтеролог г. Алматы.

Одной из важнейших проблем, связанных с хроническим гастродуоденитом, являются аспекты терапии и профилактики рецидивов заболевания. Это обусловлено тем, что многие другие положения, связанные с хроническим гастродуоденитом (этиология, клиника) к настоящему времени получили более значительный опережающий прогресс, нежели разработки принципов терапии. Все это обуславливает поиск и разработку дополнительных принципов терапевтической коррекции проявлений хронического гастродуоденита. При этом, безусловно, приоритетны такие направления в терапевтической тактике, которые основываются на современных концепциях патологии, последних достижениях гастроэнтерологии, разработке патогенетических положений хронического гастродуоденита. Согласно концепции современной патологии, большинство патологических состояний, формирующихся в организме, имеют в своей основе структурную дезорганизацию клеточных мембран тканей и органов. Именно от выраженности и генерализованности данных процессов зависит тяжесть заболевания и степень дезорганизации конкретного органа или системы. От эффективности процессов репа-

рации структурно-функциональной организации клеточных мембран зависит также и исход заболевания (полное выздоровление, затяжное течение, хронизация патологического процесса). Именно с патологией клеточных мембран связано формирование острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Этой важной проблеме была посвящена презентация «Структурно-функциональная организация клеточных мембран у больных хроническим гастродуоденитом» профессора А.Т. Мусаева (кафедра скорой и неотложной медицинской помощи КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы).

Доклад профессора Г.М. Есенжановой «Эффективность пантопразола и орнидазола в составе эрадикационной терапии кислотозависимых заболеваний» (кафедра пропедевтики внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы) был созвучен ранее представленному сообщению гостя из Санкт-Петербурга профессора Ю.П. Успенского.

Проблема постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) становится все более актуальной из-за учащения желчнокаменной болезни (ЖКБ). Этой патологией во всем мире страдают каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина. В итоге ЖКБ наблюдается у четверти населения старше 60 лет и у трети – после 70 лет в мире, у 10–15% жителей Западной Европы. В небольшой части случаев неблагоприятными последствиями



холецистэктомии занимаются хирурги, а значительно чаще терапевты, гастроэнтерологи. «Проблему ПХЭС нужно решать, и наилучших результатов можно достичь, конечно, лишь в тандеме взаимодействующих и хорошо друг друга понимающих специалистов», – считает профессор О.Н. Минушкин (ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления Делами Президента РФ, г. Москва, РФ).

В Соединенных Штатах насчитывается более миллиона пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. По мнению профессора О.С. Шифрина (г. Москва, РФ), статистика заболеваемости в России неясна, но вероятно соответствует таковой в Европе и Северной Америке. То есть это частые заболевания. Другое дело, что они, к сожалению, нередко плохо диагностируются.

На вопрос «Почему необходимо назначать ферментные препараты при воспалительных заболеваниях кишечника?» профессор О.С. Шифрин ответил, что проблема ассоциаций панкреатита и воспалительных заболеваний кишечника весьма актуальна. Почти у пятой части пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона диагностируется гиперамиллаземия и гиперлипидемия. При язвенном колите почти у половины больных в случае гистологического исследования поджелудочной железы обнаруживаются воспалительные, фибротические изменения, то есть поджелудочная железа изменена. Почти у трети пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона нарушается внешнесекреторная функция поджелудочной железы и они нуждаются в ферментативной поддержке.

Развитие симптомов мальдигестии, мальабсорбции ассоциируется с быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом, имеет место относительная ферментативная недостаточность эндогенных ферментов. В этом случае также вполне показано назначение ферментативной поддержки экзогенных ферментов.

Хотелось бы обратить внимание на выступление к.м.н. И.Л. Меньшиковой (заведующая курсом эндоскопии кафедры Гастроэнтерологии

и гепатологии с курсом эндоскопии НИИКиВБ, г. Алматы, РК) на тему «Обеспечение качества и безопасности колоноскопии», которое вызвало интерес участников форума.

Из всех методов скрининга высококвалифицированное эндоскопическое исследование толстой кишки – колоноскопия – является наиболее эффективным в диагностике предопухолевой патологии и рака на ранних стадиях развития опухолевого процесса. В связи с этим, вопросы совершенствования эндоскопических методик диагностики колоректального рака, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга эндоскопистов, гастроэнтерологов, хирургов и онкологов. Современная колоноскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров.

Клиническое применение современного диагностического алгоритма, включающего эффективную подготовку кишечника пациента, адекватную седацию во время колоноскопии, рутинное использование хромокопии и новых оптических технологий эндоскопического скрининга, позволит улучшить результаты диагностики и повысить популярность эндоскопического исследования у пациентов, подлежащих скринингу. Для этого современному специалисту необходимы четкие методические рекомендации, учитывающие все этапы организации колоноскопии в лечебном учреждении, а также включающие критерии оценки качества эндоскопического исследования толстой кишки, проводимого с целью скрининга полипов и рака.

В рамках съезда И.Г. Хабазовым (заведующий курсом эндоскопии кафедры экстремальной хирургии Нижегородской государственной медицинской академии, РФ) был проведен мастер-класс «Видеокапсульная диагностика заболеваний тонкой кишки».

Существующие на сегодня методы визуального контроля кишечника ограничиваются длиной аппарата и

не позволяют осматривать глубокие отделы тонкой кишки, которые, по данным хирургических операций, аутопсий, наиболее подвержены изменениям при врожденных аномалиях, синдроме нарушенного кишечного всасывания, наследственных болезнях органов пищеварения.

В последние годы появилась принципиально новая система визуализации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эта система основана на использовании специальной капсулы с вмонтированной в нее миниатюрной видеокамерой и дистанционным передатчиком, а также принимающего и записывающего устройства для визуализации слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта.

Усовершенствованная видеокапсула позволяет использовать ее для изучения прижизненных визуальных характеристик глубоких отделов тонкой кишки в норме и при хронических заболеваниях кишечника. Применение фиброоптических эндоскопов позволяет расширить диапазон диагностических исследований и разработать новые лечебные манипуляции, которые можно будет проводить детям с первых дней жизни; кроме того появляется возможность проводить более четкие параллели между клиническими проявлениями различных состояний желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки кишечника.

Именно поэтому казахстанские врачи с энтузиазмом ожидали этот мастер-класс. Наши врачи не только более детально смогли узнать о возможностях видеокапсульной эндоскопии, но и получить ответы на интересующие их вопросы.

На пленарном заседании в заключительный день съезда профессор Е.А. Изатуллаев – председатель секции «Гастроэнтерология и гепатология», подвел итоги работы секции, подчеркнув, что «только совместная работа врачей различных специальностей позволит осуществлять преимуществом диагностики, адекватной тактики ведения и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения и печени».

Подготовила Айгуль Рахметова



# Яков Барух: Не забывайте своевременно посещать врача!

В марте 2014 г. профессор Яков Барух, посетил Казахстан по приглашению Учебного Департамента внутренних болезней №2 кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова при спонсорской поддержке фармацевтической компании «PPO.MED.CS Praha a.s.» в рамках гостевого визитинга для проведения мастер-классов в г. Алматы и Астана. Несмотря на плотный график, профессор Барух любезно согласился ответить на несколько вопросов нашего корреспондента.

## Справка

Профессор Яков Барух – гастроэнтеролог-гепатолог; руководитель исследовательской лаборатории по регенеративной медицине печени, клеточной трансплантации тканей печени Университета Технион, заведующий и основатель центра Гепатологии в институте Гастроэнтерологии клиники «Рамбам» (Израиль), заведующий отделением по наблюдению за пациентами до и после пересадки печени в медицинском центре «Рамбам» в г. Хайфе (Израиль), член AASLD и EASL.

Профессор Яков Барух специализируется по диагностике и лечению заболеваний гепатобилиарной системы; разработке методик лечения заболеваний печени; диагностике и лечению гепатита С, является известным специалистом не только в Израиле, но и в мировой медицине, возглавляя израильский отдел международной ассоциации по исследованиям заболеваний печени. Автор более 90 научных статей, в том числе в медицинском журнале Liver International. Сегодня в клинику профессора Якова Баруха приезжают пациенты со всего мира. Инновационные методики, профессионализм и современные лекарственные средства позволяют получить высокие результаты в борьбе с гепатитом С и другими заболеваниями печени.

**– Общеизвестно, что по качеству диагностики и лечения клиники Израиля занимают одно из лидирующих мест в мире. Почему такой высокий процент – 2% (по некоторым источникам 5%) заболеваемости гепатитом С в вашей стране?**

– Общая статистика заболеваний гепатитом, и в особенности гепатитом С, в Израиле столь же тревожна,



как и во всем мире. Масштабы распространения вирусов столь велики, что Всемирная организация здравоохранения объявила гепатит реальной угрозой для человечества. Статистика показывает, что в Израиле общий уровень заболеваемости гепатитом С – 2%, из них около 80% – эмигранты, прибывшие в страну в начале 1990-х годов.

К сожалению, лишь каждый пятый знает о том, что является носителем вируса, риск заболевания гепатитом у них очень велик. Многим требуется пересадка печени.

На сегодня ранняя диагностика и обеспечение эффективного лечения доступны, и главное – возможно предотвратить развитие поздних стадий заболеваний печени и ее тяжелые последствия.

**– На основании каких факторов принимается решение – «тройная» или «двойная» схема лечения гепатита С?**

– Это зависит от финансовых возможностей и степени тяжести заболевания. Если говорить об экономической стороне вопроса, то «двойная» терапия значительно дешевле «тройной». Стоимость же лечения по безинтерфероновой схеме на Западе достигает 150 тыс. долларов.

При выборе терапии учитывается также возраст и физическое состояние больного. Например, если это молодой человек, физически крепкий, то успешная терапия возможна и при «двойной», более щадящей схеме лечения.

**– Перспективны ли безинтерфероновые схемы лечения гепатита С и насколько они доступны в Израиле?**

– Безинтерфероновое лечение гепатита С было бы полезно именно для пациентов, устойчивых к интерферону альфа или имеющих индивидуальную непереносимость. При этом больший количественный результат эффективного безинтерферонового лечения вирусного гепатита С может быть достигнут при расширении тестирования на ВГС и инициации лечения.

Помимо снижения вероятности развития резистентности и количества побочных эффектов, задача заключается в упрощении режима лечения. Все хотят избавиться от интерферона и рибавирина, поскольку оба препарата характеризуются токсичностью, из-за которой зачастую многие не выдерживают лечение. На настоящий момент интерферон также обычно вводят посредством инъекций, поэтому переход на пероральные препараты с режимом приема один раз в день улучшит лечение и сделает его более последовательным, а для «трудных» пациентов, например, с циррозом печени или тех, для кого нежелательно применение интерферона, сделает будущее без интерферона реальностью.

Современные препараты и схемы эффективной комбинированной терапии хронического гепатита С появились не так давно и опыт их применения в нашей стране был сконцентрирован в нескольких специализированных центрах, в том числе и в нашем центре Рамбам, поскольку нами наработан достаточно большой опыт в терапии гепатита С и мы принимали участие в международных клинических испытаниях тех препаратов, которые приняты в лечении в настоящее время или поступят в широкое обращение в ближайшем будущем.

Мы продолжаем работать в данном направлении. Завершились испытания нового препарата для лечения гепатита С. В недалеком будущем в США, а затем в Израиле должно появиться новое эффективное лекарственное средство для лечения гепатита С (название пока не могу озвучить). Клинические испытания проводились в течение 3 лет на 2300 больных. В испытаниях участвовало 50 клиник из 25 стран, в том числе наша клиника Рамбам. Результаты испытаний препарата признаны успешными. Препарат обладает минимальным побочным действием. В 2014 году препарат пройдет государственную регистрацию в США, после чего будет зарегистрирован в Израиле. Регистрационная заявка опирается на данные крупнейшей на сегодняшний день клинической программы, исследующей полностью пероральную, безинтерфероновую терапию для лечения взрослых пациентов с гепатитом С 1-го генотипа, которая включает шесть исследований Фазы III.

Конечно, мы стремимся к 100% внедрению безинтерферонового лечения ВГС, но на настоящий момент

это нереально. Оральная терапия недоступна, так как очень высокочувствительная: новые, эффективные, удобные для применения препараты, производимые известными фармацевтическими компаниями, стоят дорого, а страховые компании не готовы компенсировать подобные дорогостоящие виды лечения. На сегодня безинтерфероновая схема лечения гепатита С внедрена в США, но не в государственном секторе, а в частных клиниках.

**– Доктор Барух, почему для лечения гепатита С применяется большое количество препаратов?**

– Для вируса гепатита С характерна значительная генетическая гетерогенность как результат мутаций, происходящих при репликации вируса. При хроническом гепатите С происходит постоянная репликация вируса, при этом иммунная система реагирует на нее активно, но недостаточно эффективно.

Список препаратов действительно широк, поскольку обусловлен не только химическим составом, но и воздействием их на разные этапы жизненного цикла ВГС, то есть это ингибиторы протеазы ВГС, ингибиторы полимеразы ВГС (включают аналоги нуклеозидов/нуклеотидов), ингибиторы NS5A, другие типы новых препаратов, тестируемые в настоящий момент.

**– Можно ли сказать, что какие-то препараты превосходят остальные?**

– В каждом классе есть препараты лучше или хуже в отношении эффективности, устойчивости и наличия побочных эффектов, поэтому не все так просто.

В настоящее время проводится много международных исследований по изучению некоторых комбинаций противовирусных препаратов прямого действия, которые показывают очень многообещающие результаты. Но есть и нерешенные проблемы, они в значительной степени связаны с факторами, приводящими к менее выраженному ответу у определенных групп пациентов.

**– Используются ли в Израиле гепатопротекторы в комплексной противовирусной терапии?**

– В Израиле такого термина, как гепатопротекторы, не существует. Может кто-то и применяет так называемые гепатопротекторы, но это специалисты, придерживающиеся канонов Восточной Европы. Я же в своей деятельности базируюсь на стандартах Западной Европы – EASL и AASLD. Для лечения в нашей клинике мы используем только лекарственные средства с обширной доказательной базой. Исключением считаю УДХК (УРСОСАН), которую я могу отнести к лекарственному средству для лечения заболеваний печени, но мое мнение может не совпадать с мнением других специалистов.

**– При длительно существующем холестазе нарушается липидный обмен. Казахстанские врачи при гиперхолестеринемии назначают холестирамин. Что Вы пореко-**



### мендуете при выборе гиполипидемических средств?

– Длительное применение холестирамина может способствовать развитию остеопороза, так как повышается экскреция кальция с мочой. В нашей клинике, мы параллельно с холестирамином назначаем препараты, содержащие кальций, по 600 мг 2 раза в день.

Не рекомендуем использовать статины. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и билирубина. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящего к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь.

### – В ряде стран при первичном склерозирующем холангите используют внутрипеченочные стенты. Есть мнение, что УДХК может быть альтернативой стентированию. Ваша точка зрения?

– Стентирование желчных протоков имеет свои преимущества и недостатки. Конечно, в нашей клинике мы используем стентирование, однако, учитывая частое присоединение гнойного рецидивирующего холангита и развитие осложнений при выполнении трансплантации печени в последующем, следует по возможности избегать хирургических вмешательств на желчных протоках. И конечно, при наличии воспалительного процесса мы не рекомендуем оперативные вмешательства.

Относительно УДХК. Урсодезоксихолевая кислота – один из тех препаратов, который интенсивно, активно и широко изучался в терапии больных первичным склерозирующим холангитом. Тактика лечения заключается в проведении симптоматического медикаментозного лечения, направленного на облегчение состояния больного и уменьшение симптомов первичного склерозирующего холангита. Препараты урсодезоксихолевой кислоты позволяют улучшить состояние некоторых пациентов с первичным склерозирующим холангитом. Что касается рекомендаций Европейского общества по изучению болезней печени, то доказанным считается, что прием препарата в дозе 15–20 мг/кг/сутки улучшает печеночные пробы и прогностические маркеры болезни.

### – Какова эффективность урсодезоксихолевой кислоты при первичном билиарном циррозе?

– УДХК улучшает как серологические, так и гистологические показатели у пациентов с ПБЦ. Наиболее важно, однако, что, по данным крупных плацебо-контролируемых исследований и мета-анализов, применение гидрофильных желчных кислот, таких как УДХК, достоверно повышает выживаемость пациентов до трансплантации. Если уровень печеночных ферментов при этом не нормализуется, то дополнительно могут быть назначены системные кортикостероиды.

### – Доктор Барух, когда больному необходима трансплантация печени?



– Например, когда развивается острая печеночная недостаточность, которая может возникнуть в результате гепатита, непереносимости и передозировки медикаментов. При циррозе печени с декомпенсацией, когда имеются тяжелые последствия и сопутствующие заболевания.

### – Когда операция невозможна?

– Это всегда индивидуально. Сначала проводится детальное обследование. Если есть противопоказания, например, определенная сердечная патология, легочные или другие заболевания, исключающие вероятность успеха операции, то в таких случаях трансплантацию не проводят.

### – Существует ли проблема донорства в Израиле?

– В мире существуют два подхода к разрешению на изъятие донорских органов: испрошенное согласие и презумпция согласия. Испрошенное согласие предусматривает, что либо разрешение на изъятие донорских органов дают родственники умершего, либо врачи смотрят в соответствующем регистре прижизненное волеизъявление погибшего. Этот подход действует в США, Франции, Великобритании, Германии и еще в ряде государств. В других странах, например в Бельгии принята презумпция согласия, это отражено в Законе о трансплантации. При этом действуют так, как если бы при жизни человек был согласен на изъятие органов, то есть врачи имеют право не ждать согласия родных.

В Израиле проблема донорства существует, так как донорских органов не хватает. И это в первую очередь связано с сознанием людей – люди не готовы распорядиться своим телом после смерти; иными словами, не готовы стать потенциальными донорами органов для тех, кто в них нуждается.

В настоящее время планируется проект законодательного акта по аналогии с Бельгией.

### – Что Вы пожелаете нашим читателям?

– Современная гепатология – это максимально эффективное лечение, построенное на точных результатах высокоинформативной диагностики. Не забывайте своевременно посещать врача! Здоровья и удачи!

# Современные подходы к диагностике и лечению поражений печени

По данным ВОЗ, Казахстан считается страной с высокой и средней эндемичностью по гепатиту В и с умеренной распространенностью гепатита С. С ростом благосостояния населения увеличивается число людей с избыточным весом, и соответственно с метаболическим поражением печени (жировая болезнь печени). Безусловно, актуальной остается проблема алкогольного и аутоиммунного поражения печени.

О современных подходах к диагностике и лечению поражений печени мы попросили рассказать д.м.н. Г.М. Курманову, профессора кафедры интернатуры и резидентуры по терапии №1 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.



– Гаухар Медеубаевна, разработан ли алгоритм поэтапного клинико-лабораторного тестирования пациентов с длительным бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз в направлении от наиболее частых к более редким возможным нозологическим единицам?

– На самом деле такие алгоритмы существуют, и показанием к обследованию на маркерную диагностику вирусных гепатитов является повышение трансаминаз. Причем как на острые (А, Е), так и на хронические В и С гепатиты. Если выявляется В гепатит, то обследование проводят и на Дельта гепатит.

К сожалению, многие лаборатории не покупают тест-системы на G гепатит. В Алматы всего 2 лаборатории, которые определяют E гепатит.

Причины заражения гепатитами А и Е – отсутствие доступа к чистой питьевой воде, нарушение санитарных норм. Что касается В и С гепатитов – заражение происходит до 25% случаев при получении медицинской помощи, то есть ятрогенным путем.

Для Казахстана актуальным является налаживание инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях с целью снижения заражения пациентов при проведении медицинских манипуляций (как в стационаре, так и в амбулаториях). Особенно это стало актуальным в связи с внедрением стационар-замещающих технологий. К сожалению, парентеральное заражение вирусами гепатитов В, С и D имеет место.

Повышение уровня активности трансаминаз от 5% до 25% связано с алкогольной патологией, аутоиммунными заболеваниями (ПБЦ, АИГ), врожденными аномалиями (болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит аминотрипсина), токсическим гепатитом (в результате приема цитостатиков, НПВС, противотуберкулезных препаратов) и т.д.

– Может ли эластометрия рассматриваться как альтернатива биопсии печени для определения стадии фиброза?

– Эластометрия в настоящее время может рассматриваться как альтернатива биопсии печени.

Биопсия является инвазивной и, вследствие этого, травмоопасной процедурой (например,



больным с далеко зашедшим ЦП рекомендуется лапароскопическая биопсия печени). Эта методика не подходит для краткосрочного мониторингирования состояния процессов печени. Кроме того, возможны ошибки интерпретации даже у одного и того же специалиста-морфолога, выполняющего гистологическую оценку биоптата. Необходимо также учитывать неравномерность распространения участков фиброза в печеночной ткани, что иногда ведет к объективной недооценке выраженности фибротических изменений.

Эластометрия – современный неинвазивный высокоинформативный метод диагностики фиброза и цирроза печени. Особая ценность этого метода заключается в том, что он имеет высокую чувствительность и выявляет изоэхогенные очаговые образования независимо от степени их васкуляризации, диагностика которых затруднена не только при выполнении рутинного ультразвукового исследования, но и в ряде случаев при контрастной компьютерной томографии. Это касается, например, метастазирования в паренхиму печени. При исследовании регионарных лимфатических узлов эластометрия позволяет провести дифференциальную диагностику между воспалительными и метастатическими изменениями, поэтому данный метод можно использовать для уточнения стадии злокачественного процесса органов гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Еще одним преимуществом данного метода является то, что он менее затратный по сравнению с биопсией: не требующий специальной лаборатории, может проводиться в амбулаторных условиях. Необходим лишь аппарат и обученный персонал.

**– Несколько лет назад наши соотечественники ездили в военный госпиталь Бишкека для обследования на Фиброскане. Насколько доступна эластометрия в настоящее время в Казахстане?**

– Да, действительно. Раньше в Казахстане эластометрию можно было провести только в Областной больнице Алматинской области. В настоящее время во всех областных центрах нашей страны установлено 16 аппаратов Фиброскан для эластографии печени. Только в Алматы их два.

**– Средством выбора при неструктурном холестазе во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Каков профиль безопасности УДХК?**

– УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота, образующаяся в кишечнике и печени и составляющая 0,1–5% от общего пула желчных кислот. Безопасность применения УДХК и эффективность в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза доказаны. При лечении УДХК происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону резкого преобладания

УДХК над остальными желчными кислотами. УДХК вытесняет токсичные желчные кислоты из entero-гепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке), предупреждая их повреждающее действие на мембраны. Кроме того, УДХК способна встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротективное действие (это показано в экспериментах на изолированных мембранах гепатоцитов, эритроцитов, клеток слизистой желудка), уменьшая продукцию на поверхности гепатоцитов антигенов HLA I класса, снижая риск развития аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). УДХК оказывает выраженное желчегонное действие.

**– Насколько эффективна УДХК в предотвращении прогрессирования фиброза печени при ПБЦ?**

– Для лечения ПБЦ УДХК является золотым стандартом: при легкой степени – монотерапия, при средней и тяжелой – в сочетании с иммуносупрессорами. УДХК ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитов.

**– Следует ли назначать гепатопротекторы во время противовирусной терапии?**

– Современная программа лечения патологии печени включает этиотропную и патогенетическую терапию. Безусловно, элиминация этиологического фактора повреждения печени является основой успешного лечения. В то же время за последние годы достигнут значительный прогресс в раскрытии патогенетических механизмов поражения печени. В связи с этим существенное значение приобретают средства патогенетической терапии, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к повреждающим факторам, нормализацию функциональной активности, регрессию фиброза и стимуляцию процессов регенерации органа. Общим подходом терапии для этой группы заболеваний является влияние на устранение внутрипеченочного холестаза и реологию желчи, что обеспечивает стабилизацию пищеварительных процессов и устранение ряда диспепсических проявлений.

Одним из наиболее эффективных препаратов является урсодезоксихолевая кислота, которая имеет несколько механизмов положительного влияния на гепатобилиарную систему.

Эффективность УДХК в устранении холестаза, снижении цитолитического синдрома и замедлении развития фиброза подтверждена с позиций доказательной медицины в многочисленных клинических исследованиях. Так, показано, что у пациентов с ХВГ на фоне противовирусной терапии применение препарата «УРСОКАН» (производство «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия) приводит к достоверному снижению



уровня трансаминаз в сравнении с контрольной группой. В группе комплексного лечения в сочетании с интерферонотерапией УДХК способствовала снижению риска рецидива гепатита С по сравнению с таковыми показателями у пациентов, получающих только противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. Таким образом, назначение противовирусной терапии в комбинации с УДХК дает возможность повысить эффективность лечения.

Только для одного препарата имеется доказательная база эффективности и целесообразности приема до, во время и после проведения ПБТ – урсодезоксихолевой кислоты. Как элемент патогенетической терапии УДХК улучшает течение и исходы острых и хронических вирусных гепатитов.

В случае сопутствующего холестаза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами доказана эффективность «УРСОСАНА» капсулы в дозе 500–1000 мг/сутки.

Такие препараты как силимарин, адеметионин (Гептрал), артишок могут применяться вне противовирусной терапии. У эссенциальных фосфолипидов отсутствует доказательная база применения в лечении вирусных гепатитов как вне так и при противовирусной терапии.

**– Нужно ли начинать противовирусную терапию при низкой активности гепатита?**

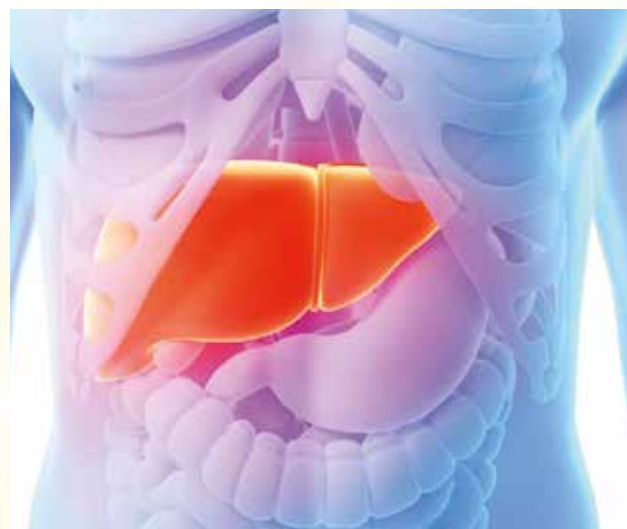
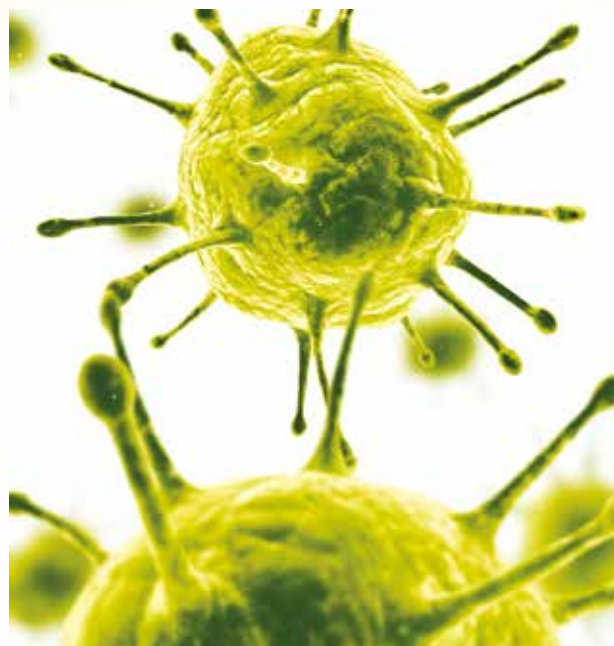
– Это зависит от типа гепатита. При С гепатите Консенсус рекомендует ПБТ независимо от активности. При В гепатите – не столько от активности, как от вирусной нагрузки, от степени фиброза (2-я степень и выше), есть также определенные биохимические критерии.

**– Выбор, длительность и смена противовирусных препаратов при ХВГ осуществляются на основании утвержденных протоколов или с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту, ведь пациенты с ХВГ часто с сопутствующими заболеваниями?**

– Выбор препаратов и схемы лечения оговариваются Консенсусами.

Есть Европейский консенсус, а есть Азиатский. Казахстану больше подходит Азиатский Консенсус по лечению вирусного гепатита С (2007 г.), который незначительно изменяется или дополняется год от года. В 2012 году в Консенсус введены теллапревир и боцепревир, которые были рекомендованы как препараты первого выбора для тройной терапии для пациентов с 1 генотипом. Протоколы ежегодно актуализируются и совершенствуются на конференциях, где оговариваются проблемы, актуальные на текущий год.

На 63-й Всемирной ассамблее здравоохранения, состоявшейся в Женеве (Швейцария) была принята резолюция по хроническим вирусным гепатитам, в которой отмечена необходимость внедрения ком-



плексного подхода в разработке этого направления, улучшения системы эпидемиологического надзора, а также принятия мер по усовершенствованию профилактики, диагностики и доступа к лечению этой группы заболеваний.

К сожалению, вопрос обеспечения двойной или тройной терапией в Казахстане до конца не решен. Государственная программа предполагает выделение финансирования на закупку противовирусных препаратов в рамках ГОБМП. Безусловно, лечение на таких условиях хотят получить все нуждающиеся в нем пациенты, однако на сегодняшний день ни одно государство в мире не может обеспечить 100% охват терапией населения с ХВГ.

Что касается выбора двойной или тройной терапии. Обеспечив ограниченное количество пациентов тройной терапией, большая часть пациентов вообще останется за «бортом», так как бюджет не безграничен, а количество нуждающихся в лечении даже с F3–F4 достаточно большое. Соответственно ожидание



необходимой терапии может затянуться на 2–3 года. Естественно за это время заболевание может прогрессировать.

Моя точка зрения – программа не до конца продумана. Прежде чем расходовать ресурсы, необходимо было тщательно проанализировать ситуацию и решить ряд организационных вопросов, таких как упорядочивание регистрации инфицированных лиц, стандартизация диагностики вирусных гепатитов, улучшение системы контроля, усовершенствование преподавания (подготовки врачей по проблемам гепатитов) и проведения научных исследований, касающихся вирусных гепатитов; повышение уровня осведомленности населения, обучения пациентов и медицинского персонала способам предотвращения дальнейшего распространения этих инфекций и т.д.

Может быть, это не вполне корректно, но мне кажется, необходимо более четко регламентировать принципы отбора пациентов, нуждающихся в неотложном лечении и приоритет должен быть у молодых, как у социально-полезных и перспективных граждан, а также у медицинских работников как группы профессионального риска. Я убеждена, что это вопрос социальной ответственности государства – позаботиться об обследовании, лечении и профилактике вирусных гепатитов у медицинских работников, которые непосредственно контактирует с больными ХВГ и предоставить им приоритет в возможности лечения в рамках ГОБМП.

#### **– Насколько доступна клиничко-лабораторная диагностика аутоиммунного гепатита в регионах?**

– Заболеваемость аутоиммунным гепатитом в Казахстане относительно низкая, поэтому достаточно иметь 2 диагностических центра в Алматы и Астане, где имеется полный перечень диагностических маркеров на АИГ.

Необходим алгоритм диагностики, утвержденный на уровне национальных стандартов. То есть, если есть подозрение на АИГ, необходимо методом исключения убедиться в отсутствии вирусного, токсического гепатитов, врожденных аномалий, наследственных поражений печени и т.д.

Проблема в другом, необходимо очень быстро идентифицировать АИГ, так как не всегда возможно провести полноценную дифференциальную диагностику АИГ и вирусного гепатита С. Это уровень высокоспециализированной медицинской помощи.

#### **– Для пациентов пожилого возраста с хроническим гепатитом С (ХГС) наличие коморбидности, скорее правило, чем исключение. Кроме того, есть данные, что пожилой возраст является независимым фактором риска формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Актуален ли**

#### **вопрос о целесообразности назначения ПВТ пожилым пациентам?**

– Когда начинали интерфероновую терапию, ограничивали возраст 60-ю годами. Сейчас возрастная планка поднята до 70 лет. Необходимо учитывать всю сопутствующую патологию. Второй важный момент: возрастная инволюция иммунной системы у всех протекает по-разному, люди стареют по-разному. Поэтому вопрос «Лечить или не лечить пожилого человека?» должен быть очень взвешенным, индивидуальным. Решение необходимо принимать коллегиально, и обязательно беседуя с пациентом. И поскольку гепатит С – источник внутрисемейной инфекции, порой встает вопрос «Кого лечить: бабушку, детей или внуков?».

Цель терапии пожилого человека, наверное, не излечение от гепатита, а снижение вирусной нагрузки, улучшение качества жизни и т.д. Здесь как раз могут быть хороши безинтерфероновые схемы.

#### **– Возможно ли поражение почек лекарственными средствами, применяющимися в лечении ХВГ за счет прямой нефротоксичности, развития интерферон-индуцированного гломерулонефрита и др.?**

– Очень часто имеет место патология почек, связанная с вирусом гепатита С и В. В мире существует такая тенденция: развитие хронической болезни почек в рамках системных проявлений вирусных гепатитов выходит на первое место по летальности больных с вирусом гепатита С, тесня гепатоцеллюлярную карциному. То есть почки могут пострадать в большей степени от вируса, нежели от противовирусной терапии. Поэтому одной из целей лечения ХВГ (противовирусной терапии) является сохранение функции почек.

#### **– Какие рекомендации должен дать врач пациенту для ускорения нормализации метаболических нарушений после ПВТ?**

– После противовирусной терапии наоборот происходит нормализация метаболических процессов, снижается масса тела. А печень – единственный орган в нашем организме, который обладает довольно высокой регенерационной способностью, печень замечательно восстанавливается примерно в течение одного года после проведенной ПВТ.

Что можно порекомендовать пациенту? В помощь пациенту, готовящемуся к лечению или получающему ПВТ, сотрудниками нашей кафедры издана брошюра с рекомендациями.

Если кратко – не нагружать печень: соблюдать диету, режим, поддерживать физическую активность.

#### **– Спасибо за беседу.**

*Беседовала Айгуль Рахметова*

# Клинический протокол диагностики и лечения хронического гепатита С у взрослых

## 2.1. Список разработчиков протокола:

Нерсесов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени;  
Калиаскарова К.С., д.м.н., руководитель отдела гепатологии Национального научного медицинского центра МЗ РК, Заместитель Председателя Казахской ассоциации по изучению печени;

Джумабаева А.Е., ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Секретарь Казахской ассоциации по изучению печени.

**2.2. Рецензент:** Доскожаева С.Т., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Алматинского государственного института усовершенствования врачей МЗ РК.

## 3. Коды МКБ – 10:

B18 – Хронический вирусный гепатит

B18.2 – Хронический вирусный гепатит С

## 4. Сокращения, используемые в протоколе

ANA – антинуклеарные антитела

AMA – антимитохондриальные антитела

anti-HBc – антитела к HBcAg

anti-HBe – антитела к HBeAg

anti-HBs – антитела к HBsAg

anti-HCV – антитела к вирусу гепатита С

anti-HDV – антитела к вирусу гепатита D

anti-HIV – антитела к ВИЧ

HBeAg – внутренний антиген вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HCV RNA – РНК ВГС

IgG – иммуноглобулины класса G

IQR – интерквартильный коэффициент

LBx – биопсия печени

Rö – рентген

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФП – альфа-фетопrotein

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БОЦ – боцепревир

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГА – вирусный гепатит А

ВГВ – вирусный гепатит В

ВГЕ – вирусный гепатит Е

ВГН – верхняя граница нормы

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВРВ – варикозно-расширенные вены

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ИЛ28В – интерлейкин 28В

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХА – иммунохимический анализ

КТ – компьютерная томография

МНН – международное непатентованное название

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБП – органы брюшной полости

ОГС – острый гепатит С

ОЗТ – опиоидная заместительная терапия

ПБП – пункционная биопсия печени

ПВ – протромбиновое время

ПВТ – противовирусная терапия

ПегИНФ – пегилированный интерферон

ПИ – протромбиновый индекс

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБВ – рибавирин

РВО – ранний вирусологический ответ

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТВ – тромбиновое время

ТВР – теллапревир

ТП – трансплантация печени

ТТГ – тиреотропный гормон

УВО – устойчивый вирусологический ответ

УЗИ – ультразвуковое исследование



ФПП – функциональные пробы печени  
 ХГ – хронический гепатит  
 ХГС – хронический гепатит С  
 ЦП – цирроз печени  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
 ЭКГ – электрокардиограмма

## 5. Методология

Протокол разработан на основе Клинических руководств ведущих международных сообществ (EASL, AASLD, CASL, SASL, FASL, EACS, РОПИП) и адаптирован с учетом используемых на территории Казахстана методов диагностики и лечения. Классификация рекомендаций, использованная в данном протоколе, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация рекомендаций

Уровень доказательности	Примечание	Классификация
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Умеренный	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Примечание	Классификация
Высокой силы	Основаны на результатах исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

## 6. Определение:

Хронический гепатит С – заболевание печени, вызванное вирусом гепатита С, длительностью 6 и более месяцев.

В 10–40% случаев хронический гепатит С прогрессирует до цирроза печени, а в 5% случаев до гепатоцеллюлярной карциномы (чаще у пациентов с циррозом или выраженным фиброзом).

## 7. Дата разработки протокола: 2014 г.

## 8. Категория пациентов: взрослые.

## 9. Пользователи протокола

Гастроэнтерологи, инфекционисты, терапевты, врачи смежных специальностей, осуществляющие ведение и лечение пациентов с гепатитом С на разных стадиях заболевания.

## 10. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

## 11. Клиническая классификация

Общепринятой классификации ХГС не существует. При постановке диагноза необходимо указывать вирусологический статус (генотип и вирусную нагрузку), активность (биохимическую и/или гистологическую), а также стадию заболевания (по данным непрямои эластографии или морфологического исследования).

## 12. Показания для плановой госпитализации:

- Выраженная активность заболевания.
- Декомпенсация заболевания печени (включая осложнения цирроза печени).
- Определение показаний и обследований перед трансплантацией печени.
- Пункционная биопсия печени.
- Начальный период двойной противовирусной терапии, особенно у пациентов с прогнозируемыми побочными явлениями.
- Начальный период тройной противовирусной терапии.
- Побочные явления в результате противовирусной терапии (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени).

## 13. Диагностические критерии:

Наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев.

### 13.1. Жалобы и анамнез

Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как:

- Усталость.
- Гриппоподобные симптомы.
- Боль в суставах.
- Зуд.
- Нарушение сна и аппетита.
- Тошнота.
- Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).
- Хронический гепатит С может быть ассоциирован с внепеченочными проявлениями, такими как:
- Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека).
- Криоглобулинемия.
- В-клеточные лимфопролиферативные заболевания.
- Поздняя кожная порфирия.
- Васкулиты.

- Красный плоский лишай.
- Синдром Шегрена.
- Гломерулонефрит.
- Сахарный диабет 2 типа.

При сборе анамнеза следует учитывать указания на гемотрансфузии, трансплантацию органов и тканей, небезопасные инвазивные (немедицинские) манипуляции, принадлежность к группам риска (потребители наркотиков, лица с беспорядочными половыми связями, пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе, пациенты с онкогематологическими заболеваниями, лица, живущие с ВИЧ и другими парентеральными инфекциями, сексуальные партнеры лиц с ВГС, медицинские работники, дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, лица с измененными функциональными пробами печени). Лицам с указанными факторами риска необходим профилактический скрининг на наличие ВГС (anti-HCV).

### 13.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании на начальной стадии ХГС патологии не выявляется, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях.

Вирусный гепатит С преимущественно протекает бессимптомно. При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- Периферические отеки.
- Асцит.
- Желтуха.
- Кровоподтеки и кровотечения.
- Звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии).
- Выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин).
- Гинекомастия.
- Варикозное расширение вен пищевода и желудка.
- Нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев запущенной стадии, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли в верхнем правом квадранте, астенизацию и потерю веса.

### 13.3. Лабораторные исследования

#### 13.3.1. Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС

**ОАК с подсчетом тромбоцитов.** Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрес-

сивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях).

**Биохимический профиль** включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина) и некоторых специфических показателей, таких как гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова), АФП (скрининг ГЦК). Активность АЛТ и АСТ может быть минимальной (<ВГН), слабовыраженной (<5 ВГН), умеренной (5–10 ВГН), выраженной (>10 ВГН) и не всегда коррелирует с гистологической активностью. Уровень билирубина при ХГС, как правило, нормальный. Его увеличение может наблюдаться при остром гепатите или свидетельствовать об ухудшении деятельности печени на поздней стадии заболевания, что также сопровождается снижением уровня альбумина и увеличением МНО или ПВ. Показатели щелочной фосфатазы и ГГТП могут увеличиваться при остром гепатите и оставаться на уровне нормы при хроническом гепатите.

В план клинического лабораторного обследования включаются также ОАМ, копрограмма.

**Серологические исследования (ИФА/ИХА)** включают: anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций, таких как HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), BGD (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) BGA (anti-HAV) и BGE (anti-HEV).

**Молекулярная диагностика** включает: Качественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл с использованием автоматизированных систем закрытого типа.

В целом, вирусологическая диагностика проводится исходя из следующих принципов:

- Определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС (рекомендация A1).
- В случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV RNA (рекомендация A1).
- Если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV RNA чувствительным молекулярным методом (рекомендация A1).
- Пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV RNA должны быть протестированы на HCV RNA через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса (рекомендация A1).

Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР проводится согласно таблице 2.

#### 13.3.2. Исследования, проводимые у пациентов перед планируемой ПВТ

**Молекулярная диагностика** включает: Количественное определение HCV RNA с помощью высоко-



Таблица 2. Интерпретация результатов ИФА/ИХА и ПЦР

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	ВГС	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПБТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (–) HCV RNA (+)	Лабораторная ошибка ОГС (в первые недели) ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе ИФА (–) случаях ВГС у лиц с иммуносупрессией Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты Находящиеся на гемодиализе После трансплантации Пациенты с ВИЧ-инфекцией	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV RNA (–)	Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастификация) Ложноположительный результат ИФА Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии Пассивно приобретенные ребенком антитела матери Интермиттирующая вирусемия Низкая вирусная нагрузка <лимита определения	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

чувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматическом анализаторе закрытого типа, а также определения генотипа ВГС.

В настоящий момент известно 6 различных типов вируса, которые обозначаются цифрами от 1 до 6. Также существуют подтипы, обозначаемые буквами (например, подтип 1a и 1b). На территории РК преимущественно распространены генотипы 1b, 2 и 3.

#### Функциональные пробы щитовидной железы (ТТГ)

##### Тест на беременность

**Определение полиморфизма гена интерлейкина – 28В.** Результат анализа полиморфизма в гене ИЛ28В полезен в прогнозе эффективности лечения и принятии решения о выборе режима терапии у пациентов с ВГС 1 генотипа<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> В последние годы доказана целесообразность исследования полиморфизма гена ИЛ28В как предиктора достижения УВО как в случае двойной терапии ПегИНФ, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных ПегИНФ и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27% соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПБТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента.

#### 13.4. Инструментальные исследования

##### 13.4.1. Радиологическое исследование

Радиологическое исследование печени (в первую очередь УЗИ) позволяет идентифицировать признаки стеатоза, выраженного фиброза и перехода в цирроз печени (закругление контуров печени, неравномерность поверхности и крупнозернистость паренхимы печени), признаки портальной гипертензии и тромбоза (увеличение диаметра, кавернозная трансформация, наличие тромбов воротной и селезеночной вен, асцит, спленомегалия), а также наличие объемных образований (ГЦК). Могут использоваться и другие визуализирующие технологии (КТ, МРТ).

##### 13.4.2. Эндоскопическое исследование

При прогрессировании хронического гепатита С в цирроз диагностика портальной гипертензии может, помимо прочих методов, осуществляться путем эндоскопического обследования, позволяющего выявить варикозное расширение вен (пищевода и желудка) и портальную гастропатию.

##### 13.4.3. Исследование стадии фиброза

Оценка тяжести заболевания печени должна проводиться до ПБТ. Выявление пациентов с циррозом печени имеет особое значение, так как эффективность ПБТ обратно пропорциональна стадии фиброза. Отсутствие выраженного фиброза имеет значение при принятии решения о времени начала ПБТ. Пациенты с явными клиническими признаками цирроза не нуждаются в биопсии печени для оценки стадии фиброза. Пациенты с признаками цирроза печени должны быть обследованы на ГЦК. Выраженный фиброз может быть у пациентов с нормальной активностью АЛТ, поэтому

оценка степени тяжести заболевания должна проводиться независимо от показателей АЛТ. Пункционная биопсия остается эталонным методом оценки стадии фиброза печени. Риск тяжелых осложнений при биопсии очень низок (от 1/4000 до 1/10000). У пациентов с нарушением свертываемости крови можно использовать трансюгулярную биопсию печени с одновременной оценкой давления в портальной вене. При ХГС альтернативные, неинвазивные методы (непрямая эластография и биомаркеры) могут быть использованы вместо биопсии. Непрямая эластография может быть использована для оценки стадии фиброза печени у пациентов с ХГС, но необходимо учитывать факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов, например выраженная активность заболевания, ожирение. Оба метода (непрямая эластография и биомаркеры) точны при оценке цирроза и нулевого фиброза, но менее точны при промежуточных стадиях фиброза. Комбинирование биомаркеров и непрямого эластографии повышает точность оценки стадии фиброза и уменьшает необходимость в проведении пункционной биопсии. В случае противоречивых результатов биомаркеров и непрямого эластографии можно использовать пункционную биопсию печени. Гистологическая оценка также необходима при смешанной этиологии (например, ВГС с ВГВ, метаболическим синдромом, алкоголизмом или аутоиммунными заболеваниями).

**Пункционная биопсия печени (ПБП)** – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений. В частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений. ПБП требует строгого выполнения правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.
2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ ОБП. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения прицельной биопсии под визуальным контролем.
3. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ).
  - Если количество тромбоцитов  $\geq 90\ 000$  /мм<sup>3</sup>, то манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная биопсия печени).
  - Если ПВ удлинено менее чем на 3 сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом.
  - Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе путем оценки пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае строгой необходимости в проведении биопсии печени у пациентов с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов в некоторых случаях может быть оправдана заместительная терапия.
4. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.
5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.
6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.
7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.
8. В случае «пустой» биопсии (не удается получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.
9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некровоспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (таблицы 3, 4).



Таблица 3. Морфологическая диагностика степени некровоспалительной активности гепатита

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodel (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0–3	0–3
ХГ слабовыраженной активности	A1	4–5	4–6
ХГ умеренной активности	A2	6–9	7–9
ХГ выраженной активности	A3	10–12	10–15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13–18	16–18

Таблица 4. Морфологическая диагностика стадии заболевания печени (выраженности фиброза)

Стадия фиброза	METAVIR*	Knodel (IV)	Ishak
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2
Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Примечание: \* для определения стадии заболевания печени чаще применяется шкала METAVIR

Таблица 5. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии

Гистологические данные	Результаты непрямо́й эластометрии печени на аппарате «FibroScan»	
Стадия фиброза по METAVIR	Размах значений, кПа	Диагностическая точность, %
F0	1,5–5,8	88,6
F1	5,9–7,2	87,2
F2	7,3–9,5	93,2
F3	9,6–12,5	90,9
F4	Более 12,5	95,5

**Измерение эластичности печени (непря́мая эластография или эластометрия)** проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии представлена в таблице 4.

К преимуществам метода относятся:

- Неинвазивность.
- Воспроизводимость.
- Большой, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше).
- Быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин.).
- Немедленный результат.
- Оценка эффективности терапии.
- Возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- Избыточного веса (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>).
- Выраженного стеатоза печени.
- Высокой биохимической активности (АЛТ/АСТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).
- Критерии успешного результата исследования:
- Интерквартильный коэффициент (IQR) – не более 30% показателя эластичности.
- Не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования.
- Не менее 60% успешных измерений.

Биомаркеры определяются с помощью лабораторных тестов и позволяют оценить активность некроевспалительного процесса (ActiTest и аналоги) и выраженность фиброза печени (FibroTest и аналоги). Интерпретация результатов биомаркерных тестов приведена в таблицах 6, 7.

Таблица 6. Интерпретация результатов ActiTest

Степень некровоспалительной активности по METAVIR	Результаты ActiTest
A0	0,00–0,17
A0–A1	0,18–0,29
A1	0,30–0,36
A1–A2	0,37–0,52
A2	0,53–0,60
A2–A3	0,61–0,62
A3	0,63–1,00

Таблица 7. Интерпретация результатов FibroTest

Результаты FibroTest	METAVIR	Knodell	Ishak
0,00–0,21	F0	F0	F0
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,32–0,48	F1–2	F1–F3	F2–3
0,49–0,58	F2	F1–F3	F3
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,73–0,74	F3–4	F3–F4	F5
0,75–1,00	F4	F4	F6

**13.5. Показания для консультации специалистов:**

- Консультация офтальмолога (состояние глазного дна) – до и во время ПВТ.
- Консультация психиатра – при подозрении на депрессию.
- Консультация дерматолога/аллерголога – при наличии кожных/аллергических и аутоиммунных реакций.
- Консультация онколога – при подозрении на ГЦК.
- Консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

**13.6. Дифференциальный диагноз:**

- Гепатит В и другие вирусные гепатиты.
- Алкогольный гепатит.
- Аутоиммунный гепатит.
- Первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит.
- Болезнь Вильсона-Коновалова.
- Гемохроматоз.
- Дефицит альфа-1-антитрипсина.
- Медикаментозное повреждение печени.
- Неалкогольный стеатогепатит.
- Сопутствующая ВИЧ-инфекция.

**14. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий**

(Таблица 8).

**15. Цели лечения**

Эрадикация ВГС с целью предотвращения разви-

тия цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация А1).

У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация А1).

Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация А1).

**16. Тактика лечения****16.1. Немедикаментозное лечение**

Охранительный режим (избегать инсоляции, перегрева тела, в продвинутых стадиях заболевания и portalной гипертензии – ограничение физических нагрузок, облегчение режима работы).

Обильное питье до 2–3 литров в сутки.

Минимизация факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализация веса тела и т.д.).

**16.2. Медикаментозное лечение**

Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирина, а также агентов прямого противовирусного действия (телапревира или боцепревира). Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в таблице 9. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией.



Таблица 8. Рутинные исследования для пациентов с ХГС (на примере 48-недельного курса ПВТ)

		Недели																		
		0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96	120	144
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АЛТ, АСТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+
	ГГТ*	+																		
	ЩФ*	+																		
	билирубин*	+																		
	МНО или ПВ*	+																		
	альбумин*	+																		
	глюкоза*	+																		
	креатинин*	+																		
	холестерин*	+																		
	K+, Na+*	(+)																		
Оценка функции/тяжести заболевания печени	АФП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)
	УЗИ ОБП	+					(+)			+			(+)			+	(+)	(+)	(+)	(+)
	LBx/Эластометрия	+															+			
	ЭГДС	+								(+)						(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Оценка побочных явлений/противопоказаний	ОАК с подсчетом тромбоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+
	ОАМ																			
	осмотр глазного дна	+					+			+			+			+	+			
	ТТГ	+					+			+			+			+	+	+		+
	скрининг депрессии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	физикальный осмотр, состояние кожи и слизистых	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	тест на беременность	+																		
	ЭКГ**																			
	Rö органов грудной клетки и другие исследования***																			
	осмотры профильных специалистов***																			
Оценка наличия ко-инфекций и других заболеваний печени	HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc	+																		
	anti-HDV (у носителей HBsAg)	+																		
	anti-HIV	+																		
	альфа1-антитрипсин	+																		
	церулоплазмин	+																		
	сывороточное железо и ферритин/ОЖСС	+																		
	ANA, AMA, IgG	+																		

Примечание: \*по показаниям также мониторируются во время терапии;

\*\*пациентам старше 50 лет или имеющим ССЗ в анамнезе; \*\*\*по показаниям; (+) исследования необходимые для пациентов с ЦП.

Таблица 9. Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Форма выпуска
Интерфероны. Код АТС L03AB11	Пегилированный интерферон альфа-2a	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Интерфероны. Код АТС L03AB10	Пегилированный Интерферон альфа-2b	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Рибавирин	Капсулы/таблетки 200 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE11	Телапревир	Таблетки 375 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE12	Боцепревир	Капсулы 200 мг

**Показания для начала ПВТ:**

- Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация A1).
- Лечение пациентов со стадией фиброза F3–F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация A1).
- Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке.
- У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0–F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация B1).

**Противопоказания для начала ПВТ:****Абсолютные противопоказания:**

- Неконтролируемая депрессия.
- Психоз.
- Эпилепсия.
- Неконтролируемые аутоиммунные заболевания.
- ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше).
- Беременность и нежелание соблюдения контрацепции.
- Тяжелые сопутствующие заболевания
  - Сердечная недостаточность;
  - Плохо контролируемый СД;
  - Плохо контролируемая артериальная гипертензия;
  - Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов.

**Относительные противопоказания:**

- Гематологические изменения.
- Hb < 130 г/л (муж.), 120 г/л (жен.)
- Нейтрофилы < 1500/мл.
- Тромбоциты < 90 000/мл.

- Креатинин > 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).
- Декомпенсированный ЦП.
- Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов.

**Мониторинг вирусологического ответа**

Во время ПВТ оцениваются быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), который может быть полным и неполным), полный медленный вирусологический ответ (МВО), непосредственный ответ или ответ по окончании терапии (ООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), нулевой ответ, частичный ответ, вирусологический прорыв и рецидив согласно критериям, представленным в таблице 10.

**Общие рекомендации по проведению ПВТ**

- Полная приверженность к ПВТ – важный фактор достижения УВО (рекомендация A1).
- Обе молекулы ПегИНФ-α2a (180 мкг/неделю) и ПегИНФ-α2b (1,5 мкг/кг/неделю) могут использоваться в двойной и тройной терапии (рекомендация B1).
- Избыточный вес негативно влияет на достижение УВО (рекомендация A2). Снижение веса при его избытке перед ПВТ может повысить вероятность достижения УВО (рекомендация C2).
- Инсулинорезистентность ассоциирована с неудачей ПВТ, однако в настоящий момент нет достаточной доказательной базы использования инсулинсинтетайзеров у данной категории пациентов (рекомендация C2).
- Пациентам рекомендуется воздержание от употребления алкоголя во время ПВТ (рекомендация C1).
- Постоянная, поддерживающая терапия с использованием низких доз ПегИНФ не рекомендуется (рекомендация A1).



Таблица 10. Мониторинг противовирусной терапии. Варианты ответа на лечение

Комбинация/ответ	Определение
<b>ПегИнф/РБВ</b>	
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 неделе лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО) = Ранний полный вирусологический ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 12 неделе лечения, сохраняющийся до окончания лечения
Медленный вирусологический ответ (МВО) = Ранний неполный вирусологический ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log10 ниже исходного на 12-й неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень не достигается. На 24 неделе лечения уровень HCV RNA уже не определяется и сохраняется неопределяемым до окончания лечения
Ответ по окончании терапии (ООТ)*	Неопределяемый уровень HCV RNA на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)*	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови через 24 недели после окончания лечения
Нулевой ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови менее чем на 2 log10 на 12 неделе лечения
Частичный ответ	Снижение уровня HCV RNA в крови более чем на 2 log10 на 12 неделе терапии, но при этом неопределяемый уровень HCV RNA не достигается как на 12, так и на 24 неделе лечения
Вирусологический прорыв*	Повторное появление HCV RNA в крови после достижения неопределяемого уровня HCV RNA в любое время в процессе противовирусной терапии
Рецидив*	Появление HCV RNA в крови в течение 24 недель после окончания успешного курса терапии (т.е. после достижения неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения)
<b>ПегИнф/РБВ + Телапревир</b>	
Продленный быстрый вирусологический ответ (пБВО)	Неопределяемый уровень HCV RNA в крови на 4 и 12 неделе лечения
<b>ПегИнф/РБВ + Боцепревир</b>	
Ранний ответ	Неопределяемый уровень HCV RNA на 8 неделе лечения (после 4 недель БОЦ)
Поздний ответ	Определяемый уровень HCV RNA в крови на 8 неделе лечения, но неопределяемый на 12 неделе (после 8 недель БОЦ)

Примечание: \*также применяется при тройной терапии с телапревиром и боцепревиrom.

- Для мониторинга эффективности ПБТ следует использовать ПЦР-анализ в режиме реального времени с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл на анализаторах закрытого типа (рекомендация В1).
- С целью оценки эффективности ПБТ вирусологический ответ определяется во время терапии, по окончании терапии, а также через 24 недели после окончания лечения (УВО) (рекомендация А2).
- Пороговым уровнем для отличия низкой ВН от высокой ВН является уровень HCV RNA 400 000 МЕ/мл (рекомендация С2).

#### Рекомендации по ПБТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

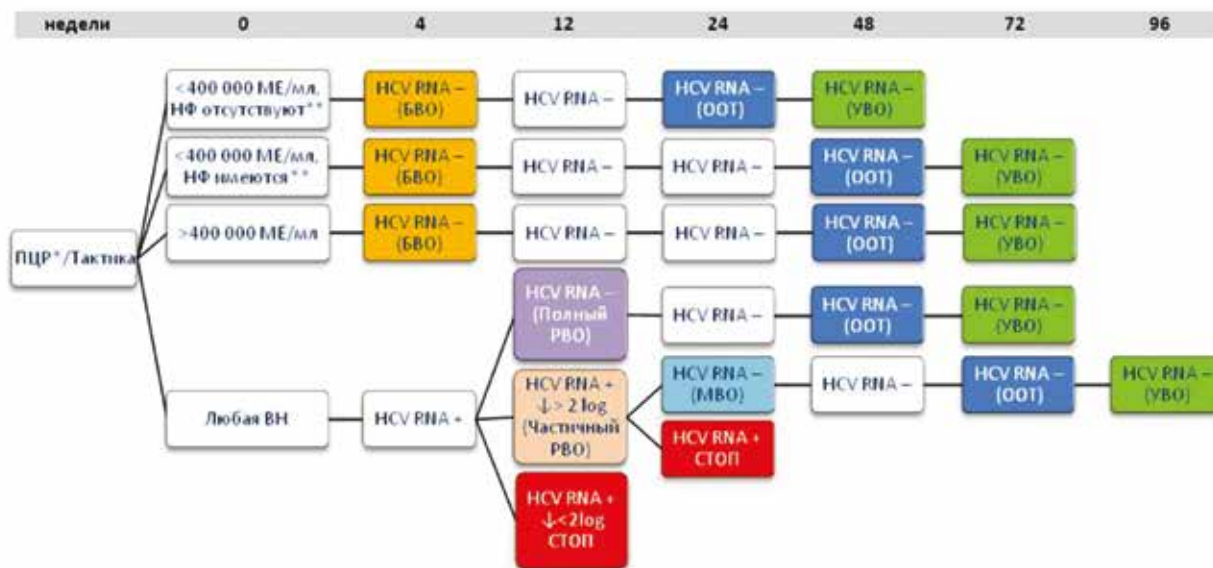
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа,

могут быть использованы схемы двойной терапии<sup>2</sup> или тройной терапии<sup>3</sup>.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПБТ, со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В, достигших БВО при использовании двойной терапии, данная терапия может быть продолжена без добавления третьего компонента (ТВР или БОЦ), так как ожидаемая эффективность двойной терапии в этих случаях достаточно высока и составляет 90%.
- Пациенты, ранее не получавшие ПБТ, с высокой вероятностью достижения УВО (со стадией заболевания <F3 и генотипом СС IL28В) при отсутствии неблагоприятных факторов, а также паци-

<sup>2</sup> на основе комбинации ПегИНФ-α и РБВ

<sup>3</sup> на основе комбинации ПегИНФ-α, РБВ, ТВР или БОЦ



**Рисунок 1.** Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 1 или 4 генотипов, в режиме двойной терапии

Примечание: \*используется высокочувствительный метод с нижним лимитом определения <15 МЕ/мл;

\*\*к неблагоприятным факторам (НФ) относятся: ИМТ>25, инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз, ЦП или ко-инфекция ВИЧ.

енты с противопоказаниями к теллапревиру или боцепревиру могут лечиться в режиме двойной терапии.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, с неудачей предшествующей двойной терапии, повторное лечение должно осуществляться в режиме тройной терапии (рекомендация А1).
- Во всех остальных случаях у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, ранее не получавших ПВТ, выбор в пользу двойной или тройной терапии определяется в индивидуальном порядке.

#### Рекомендации по двойной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусами 1 и 4 генотипов

При двойной терапии доза РБВ должна быть подобрана исходя из веса пациента, 15 мг/кг (рекомендация В2).

- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация В1).
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация В2).
- У пациентов, достигших БВО, с исходной высокой ВН (>400,000 МЕ/мл) и/или имеющих неблагоприятные факторы<sup>4</sup>, а также у пациентов, достигших РВО (без БВО), рекомендуемая длительность терапии составляет 48 недель.
- У пациентов с исходной низкой ВН (<400,000 МЕ/мл), отсутствием неблагоприятных факторов и достигших БВО при лечении в режиме двойной терапии, можно рассмотреть вариант сокраще-

ния длительности лечения до 24 недель.

- У пациентов, достигших МВО, оптимальная длительность лечения должна составлять 72 недели (рекомендация В2).
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на 2 log<sub>10</sub> МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация В1).
- Алгоритм лечения в режиме двойной терапией ХГС, вызванного 1 генотипом, представлен на рисунке 1.

#### Рекомендации по тройной ПВТ у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа

- Прямые противовирусные агенты (теллапревир и боцепревир) назначаются только в комбинации с ПегИНФ и РБВ (рекомендация А1).
- При тройной терапии доза РБВ должна быть определена согласно инструкции (рекомендация В2).
- Дозы теллапревира и боцепревира не могут быть снижены, а в случае отмены препаратов их прием не может быть возобновлен.
- Пациенты с неудачей ПВТ, у которых не уточнен вариант вирусологического ответа (рецидив, частичный ответ, нулевой ответ, вирусологический прорыв), не должны получать укороченный курс повторной ПВТ.
- Пациенты с неудачей тройной терапией на основе теллапревира не должны получать повторный курс тройной терапии на основе боцепревира и наоборот.
- Основные принципы тройной терапии с теллапревиром:
  - Рекомендуемая доза теллапревира составля-

<sup>4</sup> ИМТ>25, ИР, МС, тяжелый фиброз или ЦП



ет 2250 мг/сутки (750 мг, каждые 8 часов или 1125 мг каждые 12 часов во время приема пищи, содержащей достаточное количество жиров).

- При приеме телапревира два раза в сутки, если прием пропущен, и прошло менее 6 часов после запланированного приема, пациенту следует принять назначенную дозу препарата вместе с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 6 часов с момента запланированного приема, следует данную дозу пропустить, и продолжить обычный график приема препарата. При приеме телапревира каждые 8 часов, если прием препарата пропущен, и с момента обычного приема прошло менее 4 часов, пациенту следует принять предписанную дозу телапревира с пищей как можно скорее. Если прием пропущен, и прошло более 4 часов с момента обычного приема, следует данную дозу пропустить, и пациенту необходимо продолжить обычный график приема препарата.
- У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, а также пациентов с рецидивом, достигших пБВО, общая длительность терапии составляет 24 недели и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 12-недельного курса двойной терапии (рекомендация B1).
- У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, и пациентов с рецидивом, не достигших пБВО, пациентов с предыдущим частичным, нулевым ответом, а также всех пациентов с ЦП общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 12-недельного курса тройной терапии и последующего 36-недельного курса двойной терапии (рекомендация B1).
- Во время тройной терапии с телапревиром

определение HCV RNA следует проводить на 4, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация A2).

- Тройная терапия с телапревиром должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >1000 МЕ/мл на 4 или 12 неделе лечения (рекомендация B1).
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с телапревиром представлен на рисунке 2.

#### ■ Основные принципы тройной терапии с боцепревиром:

- Рекомендуемая доза боцепревира составляет 2400 мг/сутки (800 мг каждые 8 часов во время приема пищи).
- Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается менее 2 часов, пропущенную дозу принимать не следует. Если пациент пропустил прием препарата и до приема следующей дозы остается более 2 часов, пациенту следует принять пропущенную дозу во время приема пищи и возобновить нормальный режим приема препарата.
- Тройной терапии с боцепревиром должна предшествовать 4-недельная вводная фаза на основе ПегИНФ и РБВ.
- У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, достигших раннего ответа и неопределяемой HCV RNA на 24 неделе, общая длительность терапии составляет 28 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 24-недельного курса тройной терапии (рекомендация B1).
- У пациентов без ЦП, ранее не получавших лечение, достигших позднего ответа с неопреде-

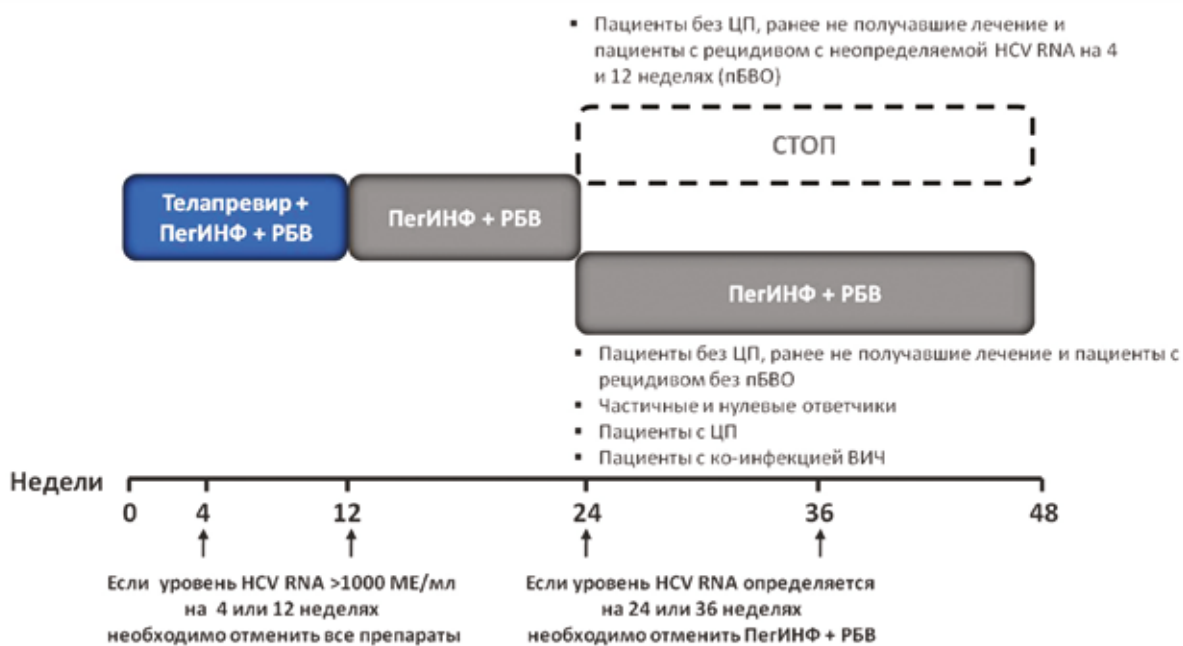
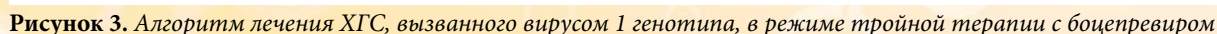


Рисунок 2. Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа, в режиме тройной терапии с телапревиром

- У пациентов с ЦП, а также у пациентов с предыдущим нулевым ответом общая длительность терапии составляет 48 недель и состоит из 4-недельной вводной фазы и последующего 44-недельного курса тройной терапии (рекомендация B1).
- Во время тройной терапии с боцепревиrom определение HCV RNA следует проводить на 4, 8, 12, 24 неделях и на момент окончания лечения (рекомендация A2).
- Тройная терапия с боцепревиrom должна быть остановлена, если уровень HCV RNA >100 МЕ/мл на 12 неделе или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1).
- Алгоритм лечения ХГС, вызванного 1 генотипом тройной терапией с боцепревиrom, представлен на рисунке 3.

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2, 3 генотипов, используется схема терапии на основе комбинации ПерИНФ и РБВ.
- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 2 и 3 генотипов, доза РБВ должна составлять 800 мг/

- У пациентов с ХГС, вызванным вирусами 5 и 6 генотипов, доза РВВ должна составлять 15 мг/кг (рекомендация A2).
- Высокая или низкая исходная вирусная нагрузка может быть полезным критерием при лечении пациентов двойной терапией (рекомендация B2).
- Длительность терапии определяется исходными характеристиками пациента, вируса, а также вирусологическим ответом на 4, 12 (24) неделях лечения. Вероятность УВО прямо пропорциональна скорости клиренса HCV RNA (рекомендация B1).
- У пациентов, достигших БВО, не имеющих неблагоприятных факторов, длительность терапии составляет 24 недели.
- У пациентов, достигших РВО (без БВО), длительность терапии составляет 24 недели. Возможно рассмотреть вопрос об увеличении длительности терапии у данной категории пациентов до 48 недель, особенно при наличии неблагоприятных факторов, в целях повышения вероятности достижения УВО.
- У пациентов, достигших МВО, длительность терапии должна составлять 48 недель.
- Терапия должна быть остановлена на 12 неделе, если к этому времени уровень HCV RNA снизился менее чем на  $2 \log_{10}$  МЕ/мл или если HCV RNA определяется на 24 неделе лечения (рекомендация B1).
- Пациентам с неудачей предшествующей терапии







при наличии показаний может быть назначен повторный курс ПВТ на основе ПегИНФ и РБВ, пока не будут доступны другие варианты лечения (рекомендация В2).

- Алгоритм лечения ХГС, вызванного вирусами 2, 3 генотипов, в режиме двойной терапии представлен на рисунке 4.

## 16.2.1. Коррекция побочных явлений ПВТ

- Коррекция наиболее частых побочных явлений должна проводиться согласно таблице 11 (рекомендация С2).
- Рекомендации по коррекции сыпи на фоне применения теллапревира представлены в таблице 12.
- Во избежание отмены ПегИНФ или РБВ, в случае если снижение доз не обеспечивает улучшения гемограммы, возможно использование ростовых факторов.
- Рекомбинантный эритропоэтин может быть использован при снижении уровня Hb ниже 100 г/л, во избежание снижения дозы или отмены РБВ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2).
- Агонист тромбопоэтина может быть использо-

ван в целях коррекции тромбоцитопении во избежание снижения дозы или отмены ПегИНФ, особенно у пациентов с ЦП (рекомендация С2) после одобрения данного показания в РК; при этом необходимо иметь в виду риск развития тромботических осложнений.

- Нет достаточных свидетельств того, что нейтропения во время ПВТ ассоциирована с большей частотой развития инфекционных осложнений, а также того, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает частоту инфекций и/или повышает вероятность достижения УВО (рекомендация В1).
- Пациенты с признаками или анамнезом депрессии должны быть осмотрены психиатром до начала ПВТ. Пациентам с депрессией, развившейся во время ПВТ, показано назначение антидепрессантов. Профилактическая терапия антидепрессантами в некоторых случаях может уменьшить частоту развития депрессии, не влияя на достижение УВО (рекомендация В2).

## 16.2.2. Рекомендации для особых групп пациентов

Таблица 12. Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени тяжести и рекомендации по ведению пациентов

Степень тяжести в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации по ведению
Легкая: отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)	Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появления системных проявлений до полного исчезновения сыпи
Умеренная: диффузная сыпь, охватывающая ≤50% поверхности тела	Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появления общих симптомов до полного исчезновения сыпи Желательно проконсультироваться с дерматологом При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует рассмотреть вопрос об отмене ТВР При неразрешающейся сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует отменить РБВ Лечение ПегИНФ можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене
Тяжелая: сыпь, охватывающая >50% площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса	Немедленно отменить теллапревир Рекомендуется обратиться за консультацией к дерматологу Контролировать признаки прогрессирования сыпи или появления общих симптомов до полного исчезновения сыпи. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены ТВР (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает), следует рассмотреть возможность последовательной или одновременной временной или постоянной отмены РБВ и/или ПегИНФ
Серьезные кожные нежелательные явления: генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема	Немедленно отменить теллапревир, ПегИНФ и РБВ Госпитализация пациента Консультация дерматолога



### Пациенты с компенсированным циррозом

Лечение настоятельно рекомендуется пациентам с компенсированным циррозом для предотвращения осложнений ХГС, которые происходят у данной группы пациентов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Большие когортные исследования и мета-анализы показали, что достижение УВО у пациентов с выраженным фиброзом связано со значительным снижением случаев декомпенсации и развития ГЦК.

- При отсутствии противопоказаний пациенты с компенсированным циррозом печени должны получать лечение для предотвращения развития краткосрочных и долгосрочных осложнений (рекомендация B2).
- Мониторинг и менеджмент побочных явлений, особенно у пациентов с портальной гипертензией, низким числом тромбоцитов ( $<100,000/\text{мл}$ ), лейкоцитов, эритроцитов и низким уровнем альбумина в плазме (35 г/л) должен быть особенно тщательным. Факторы роста (рекомбинантный эритропоэтин, агонист тромбопоэтина) могут быть полезны для данной группы пациентов (рекомендация C2).
- Независимо от УВО, пациентам с циррозом печени необходимо не реже 1 раза в 3–6 месяцев проводить УЗИ ОБП и определять уровень АФП с целью скрининга ГЦК (рекомендация A1).

### Пациенты, которым показана трансплантация печени

- Трансплантация печени является методом выбора для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако при ВГС происходит повторное инфицирование графта после трансплантации.
- У пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ПБТ при достижении УВО предотвращает возможное повторное инфицирование графта (рекомендация B2).
- ПБТ может быть начата во время ожидания ТП с целью достижения УВО или как минимум снижения HCV RNA до уровня неопределяемого перед ТП (рекомендация C2).
- У пациентов со стадией цирроза В по Чайлд-Пью проведение ПБТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке в высокоспециализированных центрах, предпочтительно у пациентов с благоприятными предикторами ответа (рекомендация C2).
- Пациентам со стадией цирроза С по Чайлд-Пью проведение ПБТ не рекомендуется, так как сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (рекомендация A1).
- Лечение может быть начато с низких доз ПегИНФ и РБВ, с последующим повышением дозы или с полной дозы. В последнем случае снижение дозы и перерывы в лечении потребуются более чем в 50% случаев (рекомендация A2).
- У пациентов с асцитом во время ПБТ целесоо-

бразно профилактическое назначение норфлоксацина.

### Пациенты после трансплантации печени

- Прогрессирование заболевания печени у пациентов после ТП и повторным инфицированием графта происходит быстрее, и у одной трети реципиентов в течение 5 лет после ТП развивается ЦП. Успешно проведенная ПБТ оказывает положительное влияние на сохранение графта и выживаемость пациента.
- Пациентам после трансплантации печени, в случае гистологического подтверждения ХГС, необходимо рассмотреть возможность назначения ПБТ (рекомендация B2). Наличие выраженного фиброза или портальной гипертензии через 1 год после ТП являются предикторами быстрой прогрессии заболевания и потери графта, в этом случае ПБТ должна быть проведена как можно раньше (рекомендация B2).
- Пациентам, инфицированным вирусом 1 генотипа, может быть назначена тройная терапия с использованием телопревира или боцепревира, но при этом необходим тщательный мониторинг и подбор соответствующих дозировок такролимуса и циклоспорина (рекомендация B1).
- Отторжение графта происходит редко, но может наблюдаться во время лечения ИНФ- $\alpha$  (рекомендация C2).
- Биопсия печени должна проводиться каждый раз при ухудшении ФПП во время ПБТ (рекомендация C2).

### Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ

Прогрессирование заболевания печени происходит быстрее при ко-инфекции ВГС/ВИЧ, в особенности при низком уровне CD4 клеток и ослабленной иммунной системе. По этой причине у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ необходимо рассмотреть возможность более раннего назначения АРВТ.

- Показания для назначения ПБТ пациентам с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ аналогичны показаниям для пациентов с моноинфекцией ВГС (рекомендация B2).
- Для пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ могут быть использованы такие же схемы ПБТ на основе ПегИНФ- $\alpha$ , что и пациентам с моноинфекцией ВГС (рекомендация B2). Следует иметь в виду, что сокращение сроков терапии у пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, до 24 недель не допускается.
- Пациенты, инфицированные ВИЧ и ВГС 1 генотипа, могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения тройной терапии с телопревиrom или боцепревиrom, но особое внимание должно быть уделено предотвращению нежелательных лекарственных взаимодействий (рекомендация B1).
- Пациентам с количеством CD4 лимфоцитов  $>500$  клеток/мкл назначается только ПБТ ХГС.
- При снижении количества CD4 лимфоцитов

<350 клеток/мкл возможно одновременное назначение АРВТ и ПВТ, но необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие и усугубление нежелательных побочных явлений.

- В случае выраженного иммунодефицита (CD4 лимфоциты <200 клеток/мкл) следует начать с АРВТ и после повышения иммунитета (CD4 лимфоциты >350 клеток/мкл) можно подключать ПВТ.
- Во время лечения ХГС ПегИНФ и РБВ нельзя применять в схемах АРВТ зидовудин (AZT), ставудин (D4T) и диданозин (ddI).
- Тройная терапия с теллапревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: атазанавир/ритонавир, ралтегравир, рилпривирин, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин. При одновременном применении эфавиренза и теллапревира следует увеличить дозу теллапревира до 1125 мг три раза в сутки.
- Тройная терапия с боцепревиром может быть использована со следующими АРВ-препаратами без коррекции дозы: ралтегравир, этравирин, тенофовир, абакавир, эмтрицитабин и ламивудин.
- Возможно более раннее (CD4 лимфоциты >350 и <500 клеток/мкл) назначение АРВТ пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, учитывая взаимоотягивающее действие вирусов на течение обоих заболеваний (в случае принятия соответствующих рекомендаций в Национальном протоколе по АРВТ при ВИЧ-инфекции).

#### Пациенты с ко-инфекцией ВГВ

Чаше у пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВГВ уровень ДНК ВГВ низкий или неопределяемый. Несмотря на то, что данный показатель может широко варьировать, ВГС обычно является основным фактором активности ХГ.

- Пациенты должны быть пролечены ПегИНФ-α, РБВ и ИП по тем же правилам, что и пациенты с моноинфекцией ВГС (рекомендация В2).
- Если репликация ВГВ находится на значительном уровне до, во время или после эрадикации ВГС, можно назначить нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (рекомендация С2).
- Длительность терапии ПегИНФ-α у данной категории пациентов должна корреспондироваться с соответствующими стандартами лечения ХГВ.

#### Пациенты с хроническим заболеванием почек/находящиеся на гемодиализе

ВГС инфекция является наиболее распространен-

ной у пациентов, находящихся на гемодиализе, и ассоциируется с повышенным риском общей летальности и летальности, связанной с заболеваниями печени. Модификация доз препаратов в зависимости от почечной функции приведена в таблице 13.

- Пациенты, находящиеся на гемодиализе, особенно те из них, кому планируется трансплантации почки, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для ПВТ (рекомендация А2).
- ПВТ должна включать ПегИНФ-α в уменьшенной дозировке (рекомендация А1).
- РБВ может быть использован в уменьшенных дозах с осторожностью (рекомендация В2).
- Теллапревир и боцепревир могут быть с осторожностью использованы у пациентов с нарушением клиренса креатинина, возможно потребуются коррекция дозировок (рекомендация С1).

#### Пациенты с трансплантацией других органов

- Перед трансплантацией почки ПВТ может предотвратить связанную с поражением печени летальность у пациентов после трансплантации и специфические причины дисфункции почечного графта. При наличии возможности ПВТ должна проводиться у потенциальных реципиентов до трансплантации почки (рекомендация В1).
- После трансплантации ПВТ на основе ПегИНФ-α связана со значительным риском отторжения графта и может назначаться только при наличии строгих (жизненных) показаний, например агрессивных холестатических вариантах гепатита (рекомендация А1).

#### Пациенты, активно употребляющие наркотики или находящиеся на постоянной заместительной терапии

- ПИН необходимо регулярно и добровольно тестировать на наличие anti-HCV и, в случае отрицательного результата, не реже чем каждые 6–12 месяцев (рекомендация В1).
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления наркотиков (рекомендация В1).
- ПИН должны быть проконсультированы в отношении воздержания от употребления алкоголя (рекомендация А1).
- ПИН могут быть включены в реализуемые на территории РК комплексные программы по снижению вреда, в том числе в местах лишения свободы (рекомендация В1).
- Использование инъекционных наркотиков в про-

Таблица 13. Модификация дозы препаратов в зависимости от почечной функции

Клиренс креатинина	ПегИНФ-α 2а мкг/неделю	ПегИНФ-α 2b мкг/кг/неделю	Рибавирин
30–50 мл/мин.	180	1,125	200 мг и 400 мг через день
<30 мл/мин.	135	0,75	200 мг/день
Гемодиализ	135	0,75	200 мг/день



шлом или на момент начала лечения не ассоциируется со снижением УВО, и решение о лечении должно приниматься в индивидуальном порядке (рекомендация B1).

- Помимо медицинских показаний до принятия решения о проведении ПВТ, необходимо оценить социальные факторы и прогнозируемую приверженность пациента к терапии (рекомендация A1).
- Обучение перед лечением должно включать обсуждение способов передачи ВГС, факторов риска прогрессирования фиброза, методов лечения, риска повторного заражения и комплекса мер по снижению вреда (рекомендация B1).
- ПВТ у данной категории пациентов должна проводиться мультидисциплинарной командой с участием психиатра/нарколога (рекомендация A1).
- В индивидуальном порядке телопрепарировать можно использовать у ПИН, находящихся на ОЗТ (рекомендация B1). При лечении телопрепарированием и боцепрепарированием не требуется индивидуальный подбор доз метадона и бупренорфина, но необходимо отслеживать признаки опиоидной токсичности или абстиненции (рекомендация B1).
- ОЗТ не является противопоказанием к трансплантации печени (рекомендация A1).

#### Пациенты с гемоглобинопатиями

Наиболее распространенной гемоглобинопатией, связанной с ХГС, является талассемия, при которой требуется частое переливание крови. В нескольких опубликованных отчетах по клиническим исследованиям у таких пациентов прослеживалась более высокая частота возникновения анемии во время лечения ПегИНФ и РБВ. Поэтому их можно лечить при помощи стандартной комбинированной терапии, но такие осложнения, как анемия должны находиться под строгим контролем с использованием факторов роста и переливаний крови в случае необходимости.

ХГС также часто наблюдается у лиц, имеющих серповидноклеточную анемию. В отношении данной популяции не было опубликовано каких-либо результатов клинических исследований с применением ПВТ. Отдельные случаи были успешно пролечены с помощью ПегИНФ и РБВ.

#### Наблюдение за пациентами, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной

Пациенты, которые еще не получили лечение или у которых предыдущая терапия была неудачной, должны находиться под постоянным наблюдением. Причины, по которым пациент не получил лечение, а также причины неэффективности лечения должны быть документально зафиксированы. В случае неэффективности двойной или тройной терапии необходимо четко документировать вариант вирусологического ответа на терапию.

- Пациенты с ХГС, которые не проходили курс лечения, и те, у которых отсутствовал ответ на предыдущую терапию, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением (рекомендация C2).

- Неинвазивные методы диагностики стадии фиброза лучше всего подходят для динамического наблюдения за пациентами (рекомендация C2).
- Скрининг ГЦК должен проводиться регулярно (рекомендация A2) с интервалом в 6 месяцев при ХГС без ЦП и каждые 3 месяца – в случаях ЦП.
- В целом, данной категории пациентов целесообразно проводить динамическое обследование, включающее ОАК с подсчетом тромбоцитов, ФПП, АФП, УЗИ ОБП, непрямую эластографию печени (за исключением пациентов с верифицированным ЦП), ЭГДС (при ЦП).

#### Беременные с ХГС

- Частота носительства anti-HCV у беременных в популяции РК не превышает 2%.
- Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания.
- Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1–5%.
- ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана.

#### 16.3. Другие виды лечения.

##### Адювантная терапия

У пациентов с явлениями внутрипеченочного холестаза обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (500 мг на ночь) или адеметионина (1200 мг в первой половине дня). На основании проведенных исследований также показано, что добавление перорального адеметионина к ПВТ у больных с ХГС приводит к достоверно более редкому развитию и меньшей выраженности депрессивного синдрома.

#### 16.4. Проведение эндоскопических/хирургических вмешательств у пациентов с ЦП и его осложнениями проводится согласно соответствующим протоколам.

#### 16.5. Профилактические мероприятия

##### 16.5.1. Первичная профилактика

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана. Риск инфицирования можно снизить, избегая воздействия таких факторов, как:

- потребление наркотиков;
- проведение немедицинских инвазивных манипуляций (татуаж, пирсинг, маникюр, педикюр и т.д.);
- совместное использование (в том числе членами семьи) предметов личной гигиены и ухода, которые могут быть загрязнены инфицированной кровью (ножницы, бритвы, зубные щетки и т.д.);
- беспорядочные половые связи с незащищенным сексом с лицами, инфицированными гепатитом С;
- донорство крови и органов лицами, инфицированными ВГС;
- проведение медицинских инвазивных манипуляций при ненадлежащей обработке оборудования

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

и материалов (акупунктура, стоматологические и косметологические манипуляции, гирудотерапия и т.д.);

- излишнее использование инвазивных медицинских манипуляций (инъекции, инфузии, плазмаферез, эндоскопические и хирургические вмешательства);
- переливание небезопасных продуктов крови;
- несоблюдение техники безопасности медицинскими работниками.

### 16.5.2. Вторичная и третичная профилактика

Для людей, инфицированных вирусом гепатита С, рекомендуются следующие меры:

- получение информации и консультирование в отношении вариантов передачи инфекции, способов профилактики, медицинской помощи и лечения;
- иммунизация вакцинами против гепатита А и В;
- регулярный контроль (учет по месту жительства) и получение своевременной и надлежащей медицинской помощи, включая, при необходимости, противовирусную терапию;
- исключение/коррекция факторов прогрессирования хронического заболевания печени (потребление наркотиков, алкоголя, табака, избыточный вес, ИР, СД, ко-инфекция ВИЧ).

### 16.6. Дальнейшее ведение

**Дальнейшее ведение пациентов, которые достигли УВО**

- Пациентам, достигшим УВО, следует определить HCV RNA и активность АЛТ через 48 недель после окончания лечения. В случае отрицательного результата ПЦР и нормальных показателей трансаминаз, наблюдение за пациентами, не имеющими ЦП, может быть прекращено (рекомендация С2).
- Пациентам с ЦП, достигшим УВО, необходимо продолжить скрининг на наличие ГЦК не реже чем каждые 6 месяцев (рекомендация В1).
- Частота ре-инфекции после успешного лечения ВГС среди групп повышенного риска, например ПИН, составляет 1–5% в год. ПИН, достигшие УВО, и продолжающие потребление ПАВ, нуждаются в ежегодном скрининге на наличие HCV RNA (рекомендация В2).
- Так как гипотиреоз может возникнуть после окончания лечения, необходимо проконтролировать уровень ТТГ спустя 1 и 2 года.

### 17. Индикаторы эффективности лечения

- Биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ).
- Устойчивый вирусологический ответ.
- Улучшение гистологической картины, либо данных непрямо́й эластометрии печени.

- Снижение риска прогрессирования заболевания, развития ЦП и ГЦК.

### 18. Лекарственные взаимодействия

Перед началом ПВТ необходимо оценить все возможные лекарственные взаимодействия. В связи с тем, что список лекарственных средств с возможными взаимодействиями постоянно обновляется, необходимо в первую очередь обращаться к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, и использовать доступные он-лайн ресурсы (например, [www.hep-duginteractions.org](http://www.hep-duginteractions.org)).

### 19. Список

#### использованной литературы:

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014; 60j:392–420
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011; 55:245–264
3. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol 2012; 26(6):359–375
4. AASLD Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009; 49(4):1335–1374
5. Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology 2011; 54 (4):1433–1444
6. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. Liver International 2012; 32(10):1477–1492
7. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012; 35(6):647–62
8. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. Swiss Association for the Study of the Liver. Swiss Medical Weekly 2012; 142:w13516
9. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С
10. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV, HIV and hepatitis C co-infection, and HIV with other co-morbidities 2013; version 7
11. Инструкции по медицинскому применению лекарственных средств: рибавирин, ПерИНФ-α 2a, ПерИНФ-α 2b, телапревир и боцепревир.
12. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website ([www.who.int](http://www.who.int))



# Эволюция терапии хронического гепатита С: международный опыт и клиническая практика в Казахстане



**Нерсесов А.В.\***, Калиаскарова К.С., Доскожаева С.Т., Джумабаева А.Е., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Новицкая М.С., Маденова С.С., Рахметова В.С., Жусупова Р.Т., Куатбаева А.М., Булегенова М.Г.

\*КазНИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

Пожалуй, ни одно из направлений клинической медицины не получило столь бурного развития за последние десятилетия, как гепатология, в особенности, ее раздел, посвященный противовирусной терапии (ПВТ) гепатита С. Начиная с 90-х годов в терапии хронической HCV-инфекции стал применяться стандартный интерферон (INF), эффективность которого составляла лишь 2–7% [1] (рис. 1), а механизм действия связывался не столько с противовирусной, сколько с иммуномодулирующей активностью препарата.

Последующая его комбинация с нуклеозидным аналогом рибавирином (RBV) повысила эффективность лечения в несколько раз [1]. Настоящим прорывом можно считать внедрение с начала 2000-х годов в практику комбинации пегилированного интерферона (Peg-INF) и RBV, одобренную в клиническом руководстве NIH 2003 г., где также впервые было указано на важность определения генотипа вируса, что в сочетании с видом вирусологического ответа во время лечения служило основой для выбора режима ПВТ. Данный подход был взят за основу в последующих руководствах EASL, AASLD, APASL и других международных сообществ в области гепатологии. Необходимость определения генотипа HCV была обусловлена существенными различиями в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО), который, по данным международ-

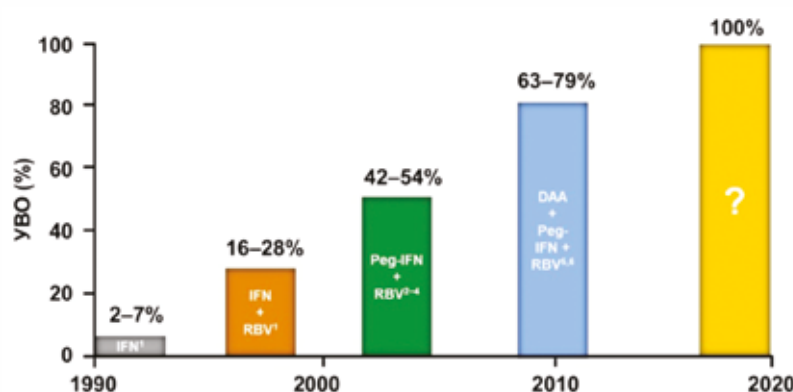


Рисунок 1. Эволюция ПВТ ХГС вызванного вирусом 1 генотипа

ных клинических исследований, в случаях 2 и 3 генотипов составлял около 80%, в то время как при 1 генотипе не превышал 42–54% [2–4].

В Республике Казахстан двойная терапия (Peg-INF и RBV) стала доступна с 2001 г. С 2011 г. Peg-INF и RBV входят в перечень бесплатного лекарственного обеспечения, а оказание помощи пациентам с хро-

ническим гепатитом регламентируется соответствующим Приказом Министра. За период с 2011 г. свыше двух тысяч пациентов получили либо получают лечение в рамках ГОБМП, из них свыше тысячи уже завершили ПВТ. Первый анализ эффективности ПВТ, предоставляемой за счет бюджетных средств, был проведен в 2013 г. и представлен на

Центрально-Азиатской гастроэнтерологической неделе-2013, проходившей 17–21 сентября в Алматы. В соответствии с полученными данными региональных гепатологических центров / кабинетов, на момент проведения анализа 859 пациентов завершили лечение и необходимый для оценки его эффективности последующий 6-месячный период наблюдения; 951 пациент продолжал терапию. Среди включенных в анализ пациентов у 55% обнаружен генотип 1, у 35% – генотип 3, у 10% – генотип 2, что позволяет констатировать преимущественную распространенность HCV 1 генотипа. Показатели УВО (отрицательный результат ПЦР через 6 месяцев после окончания терапии) оказался достаточно высоким, особенно у пациентов, инфицированных вирусами 2 и 3 генотипов (81 и 84% соответственно). Эффективность лечения пациентов с 1 генотипом была существенно ниже (порядка 65%), при этом около 27% из них имели «нулевой» ответ, а у остальных отмечался рецидив заболевания (рис. 2). Кроме того, анализ показал отсутствие каких-либо различий в достижении УВО в зависимости от пола, возраста и расы пациентов.

Двойная терапия на основе комбинации Peg-INF и RBV оставалась единственным стандартом терапии ХГС, вплоть до 2011 г. [7]. Все это время медицинское сообщество пристально наблюдало за разработками молекул нового класса – прямых противовирусных агентов (DAA). Первым поколением DAA являлись ингибиторы протеазы N3/4A – телапревир (TVR) и боцепревир (BOC), одобрение которых FDA в 2011 г. озаменовало новую эру противовирусной терапии гепатита С. На основании клинических исследований III фазы оба препарата были рекомендованы в режиме комбинированной (тройной) терапии с Peg-INF и RBV для лечения ХГС, вызванного вирусом 1 генотипа. По данным клинических исследований III фазы, эффективность тройной терапии с TVR у пациентов, ранее не получавших лечение, в исследовании ADVANCE и ILLU-

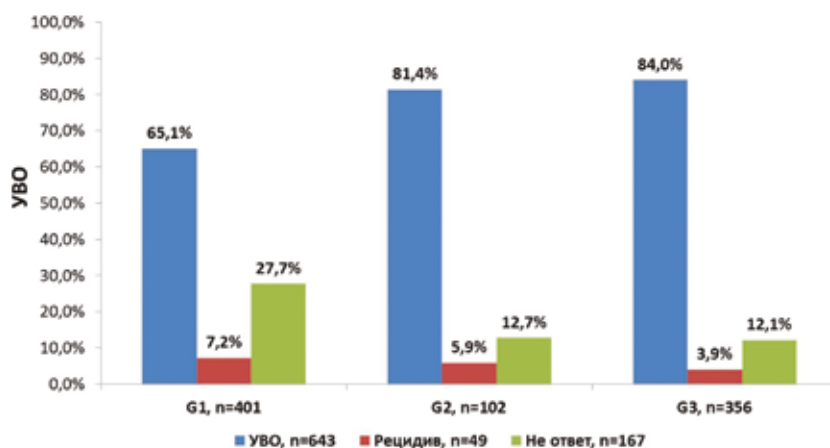


Рисунок 2. Вирологический ответ на терапию Peg-INF и RBV в популяции ПК в зависимости от генотипа

Таблица 1. Данные регистрационных исследований эффективности тройной терапии с TVR и BOC [5, 6]

RegINF + RBV +	Название исследования	Доля пациентов, достигших УВО
TVR	ADVANCE и ILLUMINATE	74-79%
BOC	SPRINT-2	63-66%
Пациенты с предшествующим рецидивом		
TVR	REALIZE	84%
BOC	RESPOND-2	69-75%
Пациенты с предшествующим частичным ответом		
TVR	REALIZE	61%
BOC	RESPOND-2	40-52%
Пациенты с предшествующим нулевым ответом		
TVR	REALIZE	31%
BOC	RESPOND-2	не включались

MINATE составила 74–79%, BOC в исследовании SPRINT-2 – 63–66% [5, 6]. Пациенты, ранее получавшие лечение, были включены в исследование телапревира REALIZE и боцепревира RESPOND-2. У пациентов с предшествующим рецидивом частота УВО с TVR достигала 84%, BOC – 69–75% [5, 6]. У пациентов с предшествующим частичным ответом доля достигших УВО на фоне TVR составила 61%, BOC – 40–52% [5, 6]. У наиболее трудно поддающейся лечению группы пациентов с предшествующим нулевым ответом эффективность TVR составила 31%, в дорегистрационное исследование

BOC данная категория пациентов не включалась [5, 6] (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что в дорегистрационные клинические исследования включаются, как правило, тщательно отобранные пациенты, что зачастую не всегда соответствует клинической практике. Поэтому для клиницистов важное значение имеют не только результаты исследований III фазы, но и данные, полученные после применения препарата в реальных условиях системы здравоохранения. В этом отношении наиболее показательными являлись Французская программа раннего доступа (CUPIC) и между-



народная программа раннего доступа по теллапревиру (ЕАР).

Результаты CUPIC имели широкий резонанс в сообществе гепатологов. Причиной этому была не столько эффективность, сколько вопросы безопасности тройной терапии. В рамках CUPIC частота УВО при применении TVR у пациентов с предшествующим рецидивом, частичным, нулевым ответом составила 74%, 40%, 19%, а при применении ВОС – 54%, 38%, 0% соответственно [8]. Наибольшие опасения гепатологов вызвали серьезные нежелательные явления, которые были зарегистрированы у половины пациентов, включенных в программу. Причиной этого была исходная тяжесть заболевания отобранных пациентов. Во-первых, все были со стадией фиброза F4, в том числе 6% – с декомпенсированным циррозом в группе теллапревира и 2% в группе боцепревира [9]. Порядка 35% пациентов имели варикозно расширенные вены пищевода [8]. Исходные лабораторные показатели в среднем соответствовали норме, однако, диапазон значений был весьма широк. Так, тройную терапию получали даже пациенты с уровнем Hb 90 г/л, уровнем тромбоцитов  $18 \times 10^9$  кл/л, уровнем нейтрофилов  $0,3 \times 10^9$ /мл [9]. В нашей повседневной клинической практике такие пациенты, как правило, имеют противопоказания не только для тройной, но и для двойной терапии. Таким образом, важным выводом CUPIC стал тщательный отбор пациентов на ПВТ. Особое внимание следует уделять исходному уровню альбумина и количеству тромбоцитов, так как данные показатели влияют на частоту серьезных нежелательных явлений и эффективность терапии. Наиболее безопасным уровнем альбумина является  $\geq 35$  г/л, а количество тромбоцитов  $> 100\,000 \times 10^9$  кл/л [8] (табл. 2).

Другим крупным исследованием эффективности и безопасности тройной терапии стала международная программа раннего доступа по теллапревиру (ЕАР), которая проводилась в 16 странах мира, включала 1587 пациентов и была более приближена к реальной кли-

Таблица 2. Влияние уровня альбумина и количества тромбоцитов на эффективность и безопасность ПВТ [8]

		Тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ кл/л	Тромбоциты $> 100\,000 \times 10^9$ кл/л
Альбумин $< 35$ г/л	N	37	31
	Осложнения, n (%)	19 (51.4%)	5 (16.1%)
	УВО12, n (%)	10 (27.0%)	8 (29.0%)
Альбумин $\geq 35$ г/л	N	74	306
	Осложнения, n (%)	9 (12.2%)	19 (6.2%)
	УВО12, n (%)	27 (36.5%)	168 (54.9%)

нической практике [10]. В первую очередь потому, что в данную программу включались пациенты с компенсированным заболеванием печени со стадией фиброза F3–F4, что соответствует критериям отбора пациентов на ПВТ, в том числе, в Казахстане. По результатам ЕАР, эффективность TVR (частота достижения УВО) у пациентов с F3–F4, ранее не получавших лечение, составила 68%, у пациентов с предшествующим рецидивом, частичным и нулевым ответом – 72%, 55% и 34% соответственно [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 2–4 степени тяжести были анемия (44%), сыпь (13%) и тромбоцитопения (7%) [10]. В целом, результаты, полученные в реальной клинической практике, соответствовали данным регистрационных исследований TVR.

Первый опыт тройной терапии в РК на некоммерческой основе был осуществлен в рамках гуманитарной программы индивидуального лечения пациентов (named patient program, NPP), реализуемой фармацевтическим подразделением Johnson & Johnson, компанией Janssen. Всего благодаря данной программе более 1300 пациентов в 28 странах мира получили возможность бесплатного обеспечения TVR.

В Казахстане NPP осуществлялась при поддержке Министерства здравоохранения, Управлений здравоохранения городов Астаны и Алматы, а ее клиническая часть координировалась НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. Подготовительные мероприятия включали обучение врачей, корректный отбор наиболее тяжелых пациентов в соответствии с требованиями NPP, а также организацию

соответствующего лабораторного мониторинга.

Всего в NPP было включено 10 пациентов с ХГС, состоящих на учете в гепатологических центрах городов Алматы и Астана (8 и 2 человека соответственно). Стадия заболевания определялась с помощью непрямого эластографии (FibroScan, Echosens). Вирусологическая диагностика и мониторинг осуществлялись в лаборатории НЦ Педиатрии и детской хирургии МЗ РК при поддержке компании «Orbita Medic» на ПЦР анализаторе Abbott RealTime с нижним лимитом определения 10–15 МЕ/мл. Согласно критериям включения, все пациенты имели тяжелый фиброз или цирроз печени. Стадия F3 диагностирована у 4 пациентов, стадия F4 – у 6. 9 из 10 пациентов ранее не получали ПВТ, у 1 пациента имел место рецидив после предшествующей двойной терапии. Тройная терапия на основе TVR назначалась по стандартной схеме.

Согласно полученным результатам вирусологического мониторинга (табл. 3), быстрый вирусологический ответ (отрицательный результат качественного теста ПЦР на 4 неделе) был отмечен у 7 из 10 пациентов, продленный быстрый вирусологический ответ (сохраняющийся отрицательный результат качественного теста ПЦР на 12 неделе) – у 5 пациентов. В целом, негативизация ПЦР на 12 неделе была достигнута у 8 пациентов. В дальнейшем двое пациентов из г. Астаны выбыли из анализа, так как их дальнейший вирусологический мониторинг осуществлялся в лабораториях, не соответствующих стандартным требованиям для тройной терапии. У остальных 8 пациентов вирус гепатита С на 24 неделе не вы-

Таблица 3. Промежуточные результаты эффективности тройной терапии на основе TVR у пациентов, включенных в NPP

№	Категория пациента	Возраст	Стадия фиброза	HCV RNA, 0 неделя*	HCV RNA, 4 неделя*	HCV RNA, 12 неделя*	HCV RNA, 24 неделя*	HCV RNA, 38 неделя*
1	наивный	33	F 3	260 714 МЕ/мл	–	–	**	**
2	наивный	45	F 4	1 060 717 МЕ/мл	<12 МЕ/мл	–	**	**
3	наивный	46	F 4	1 606 435 МЕ/мл	–	–	–	–
4	наивный	56	F 4	109 332 МЕ/мл	–	–	–	–
5	наивный	42	F 3	4 254 491 МЕ/мл	<12 МЕ/мл	–	–	–
6	рецидив	66	F 3	120 797 МЕ/мл	–	–	–(Stop)	–
7	наивный	51	F 4	1 822 685 МЕ/мл	–	<12 МЕ/мл	–	–
8	наивный	30	F 4	61 400 МЕ/мл	–	28 МЕ/мл	–	–
9	наивный	53	F 4	420 179 МЕ/мл	<12 МЕ/мл	–	–	–
10	наивный	32	F 3	137 322 МЕ/мл	–	–	–(Stop)	–

\*HCV RNA определялся количественным методом на оборудовании и реагентах Abbott с нижним лимитом определения 10–15 МЕ/мл

\*\*Пациенты были исключены из анализа по причине прохождения ПЦР теста в лаборатории, не соответствующей стандартным требованиям

являлся. Двоим из них, со стадией фиброза F3 и наличием, продленного БВО терапия была успешно завершена. Из 6 пациентов, продолживших лечение, вирусемия также не регистрировалась на 36 неделе, и при сохранении вирусемии на 48 неделе мы рассчитываем констатировать достижение вирусологического ответа по окончании ПВТ.

В целом, переносимость терапии была удовлетворительной и ни одному из пациентов лечение не было отменено. Серьезные побочные эффекты (анемия, кожная сыпь средней тяжести, повлекшие продление госпитализации) отмечены у двух пациентов. Всего за период тройной терапии в рамках NPP среди побочных явлений регистрировались кожная сыпь (у 7 пациентов), анемия (у 3 пациентов), тромбоцитопения (у 3 пациентов), лейкопения (у 1 пациента), анорексальные поражения (у 2 пациентов), астено-депрессивный синдром (у 1 пациента). В большинстве случаев указанные побочные явления носили кратковременный характер, а их коррекция осуществлялась модификацией режима ПВТ (снижение дозы RBV, Peg-INF), назначением кортикостероид-содержащих мазей и антигистаминных препаратов.

Таким образом, реализация гуманитарной программы NPP в Казахстане продемонстрировала высокую противовирусную эффективность тройной терапии на основе TVR, предоставила врачам уникальную возможность приобретения собственного опыта применения данного препарата.

Режимы тройной терапии включены в отечественный протокол диагностики и лечения вирусного гепатита С, разработанный в 2014 г. по поручению МЗ РК на основе клинических руководств международных сообществ в области гепатологии и адаптированный к условиям реальной клинической практики Казахстана.

На смену первому поколению DAA приходят более современные молекулы с более высокой эффективностью, лучшей переносимостью и более удобным режимом дозирования [11]. Первым одобренным ингибитором протеазы HCV второй волны является препарат симепревир (SMV), который уже входит в рекомендации AASLD, EASL и ВОЗ по лечению пациентов с ХГС [12–14]. SMV, так же как и препараты первого поколения ингибиторов протеазы, применяется в комбинации с Peg-INF и RBV [15].

Благодаря длительному периоду полувыведения препарат используется в удобном режиме: 1 таблетка 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи в течение 12 недель [15]. Лучшая эффективность и переносимость SMV позволяет сократить общий курс терапии до 24 недель у пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов с предшествующим рецидивом независимо от стадии фиброза печени и наличия цирроза [15]. Эффективность тройной терапии SMV, Peg-INF и RBV по результатам многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований QUEST-1,2 у пациентов, ранее не получавших лечение, составила 80%, в исследовании ASPIRE у пациентов с предшествующим рецидивом, частичным и нулевым ответом частота достижения УВО составила 85%, 75% и 51% соответственно [16–18]. Профиль безопасности в группе симепревира практически не отличался от контрольной группы Peg-INF и RBV [16–18].

Несмотря на более чем десятилетний опыт использования Peg-INF, будущей терапии ХГС – это безинтерфероновые комбинации и в такой комбинации симепревир будет одним из базовых препара-



тов. Ниже приводится список продолжающихся клинических исследований II и III фазы безинтерфероновых комбинаций с симепревиrom (табл. 4).

Предварительные результаты данных исследований весьма многообещающи и демонстрируют эффективность отдельных комбинаций свыше 90–95% и, возможно, станут стандартом ПБТ гепатита С в ближайшем будущем [19].

Результаты этих исследований, а также новейшие достижения современной гепатологии будут представлены 3–4 октября текущего года в Алматы на ежегодной международной конференции «Almaty Hepatology 2014», проводимой в соответствии с Планом работы МЗ РК и организуемой НИИ кардиологии и внутренних болезней и Казахской Ассоциацией по изучению печени под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени.

### Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность медицинскому советнику компании Janssen Pharmaceuticals д-ру Струлеву В.В. и директору компании Orbita Medic проф. Плешковой С.М., без усилий которых реализация программы NPP в Казахстане была бы невозможной.

Таблица 4. Продолжающиеся клинические исследования безинтерфероновых комбинаций с симепревиrom

Препараты	Классы ДАА	Компании-разработчики
Simeprevir/ Sofosbuvir	PI NI	Janssen Gilead
Simeprevir/ Daclatasvir	PI NS5AI	Janssen BMS
Simeprevir/ GSK805/ TMC055	PI NS5AI NNI	Janssen Janssen Janssen
Simeprevir/ IDX719	PI NS5AI	Janssen Idenix
Simeprevir/ IDX719/ TMC055	PI NS5AI NNI	Janssen Idenix Janssen
Simeprevir/ VX135	PI NI	Janssen Vertex

NI – нуклеотидный ингибитор полимеразы

NNI – ненуклеотидный ингибитор полимеразы

NS5AI – ингибитор неструктурного белка NS5a

PI – ингибитор протеазы NS3/4A

### Список литературы

- McHutchison J.G., et al. N Engl J Med 1998; 339:1485–92
- Fried M., et al. N Engl J Med 2002; 347:975–82
- Manns M.P., et al. Lancet 2001; 358:958–65
- Hadziyannis S.J., et al. Ann Intern Med 2004; 140:346–55
- Telaprevir EU SmPC
- Boceprevir EU SmPC
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55:245–264
- Hézode C., et al. Data presented at the Viral Hepatitis C Congress 2013
- Fontaine H., et al. Data presented at the AFEF conference 2013
- Ferreira P.A., et al. Data presented at the AASLD conference 2013
- Manns M.P., von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C – one pill fits all? Nat Rev Drug Discov 2013; 12:595–610.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C presented at the EASL conference 2014 ([http://www.easl.eu/\\_news-room/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014](http://www.easl.eu/_news-room/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014))
- WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website ([www.who.int](http://www.who.int))
- AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014. Publication is available on the AASLD website ([www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org))
- Simeprevir US SmPC
- Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R., Fried M.W., Radu M., Rafalskiy V.V., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a Phase III trial. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):S574–S574.
- Manns M., Marcellin P., Poordad F., de Araujo E., Buti M., Horsmans Y., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. J Hepatol 2013; 58(Suppl. 1):S568–S568.
- Poordad F., Manns M.P., Marcellin P., de Araujo E.S.A., Buti M., Horsmans Y., et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. Gastroenterology 2013; 144:S151–S151.
- Jacobson I., Ghalib R.H., Rodriguez-Torres M., Younossi Z.M., Corregidor A., Sulkowski M., et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. Hepatology 2013; 58(Suppl. 1):1379A.

# Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта

Маев И.В.,<sup>1</sup> член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, Гончаренко А.Ю.,<sup>1</sup> к.м.н., доц., Дичева Д.Т.,<sup>1</sup> к.м.н., доц., Андреев Д.Н.,<sup>1</sup> Швыдко В.С.,<sup>2</sup> к.м.н., Бурагина Т.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», г. Москва

**Гастродуоденальные кровотечения могут осложнять различные заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, гепатопанкреатобилиарной системы, и от того, насколько клиницист ориентирован в современных методах диагностики и адекватном выборе тактики лечения, в конечном счете зависит жизнь больного [1].**

По современным данным, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают главенствующее место в структуре всех гастродуоденальных кровотечений и составляют 80–90% случаев [2]. Ежегодная заболеваемость среди взрослого населения составляет от 48 до 160 случаев в год на 100 тыс. человек [3, 4]. Актуальность проблемы подчеркивается уровнем летальности, которая колеблется от 6 до 14%, а в группе пациентов с тяжелым кровотечением достигает 50% [2, 3, 5].

Среди причин кровотечений из верхних отделов ЖКТ выделяют две большие группы – кровотечения язвенной природы (44–49% случаев) и кровотечения неязвенной природы (51–56% случаев) (табл. 1) [1].

Стоит отметить, что на сегодняшний момент в мире язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к наиболее частым заболеваниям (от 5 до 15%, в среднем 7–10% взрослого населения) и занимает второе место после ишемической болезни сердца [6, 7]. В РФ заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцати-

перстной кишки составила 157,6 на 100 тыс. населения [7, 8].

В последнее время в иностранной литературе нередко отмечается тенденция к снижению распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в странах Западной Европы и Северной Америки, однако этот процесс не коррелирует с частотой язвенных кровотечений [3, 5]. При этом, несмотря на эффективность современной терапии, число больных с язвенными кровотечениями увеличивается [9]. По данным российских авторов, за последние 8–10 лет количество пациентов с язвенными кровотечениями возросло в 1,5 раза [1].

Представляется, что причины высокой частоты язвенных кровотечений в странах Европы и Северной Америки и России различны. Так, в России высокая частота язвенных кровотечений, скорее всего, связана с низким социальным уровнем населения, что в свою очередь обуславливает высокую распространенность основных факторов риска, таких как курение, инфицированность *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и др. [10, 11]. Напротив, в запад-

ноевропейской и североамериканской популяции за последние годы стремительно выросло потребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5]. Прием НПВП повышает риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой в 3–5 раз, а риск кровотечений и перфораций в 8 раз [12].

Механизм формирования кровотечений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлен глубоким язвенным дефектом, когда дно язвы достигает стенки кровеносного сосуда. Опосредованно наступает истончение и некроз сосудистой стенки, инициируя кровотечение. Так, показано, что источником кровотечения язвенной природы могут быть как аррозированные сосуды различного диаметра, находившиеся в дне язвы, так и сами края язвенного кратера, диффузно кровоточащие вследствие воспалительно-деструктивных изменений в стенке пораженного органа. Стоит отметить, что наиболее часто массивные и жизнеугрожающие кровотечения исходят из каллезных язв малой кривизны желудка и заднемедиального отдела луковицы



Таблица 1. Причины и частота кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта [1]

Причины и локализация кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта	Частота
I. Кровотечения язвенной природы	44–49%
1. Язвенная болезнь желудка и ДПК	42–46%
2. Рецидивные пептические язвы желудка, ДПК и тощей кишки после операций на желудке	2–3%
II. Кровотечения неязвенной природы	51–56%
IIa. Заболевания пищевода, желудка и ДПК:	49–53%
Симптоматические (вторичные, острые язвы): после стрессов, лекарственного и иного происхождения	12–15%
Эрозивно-геморрагические поражения слизистой оболочки	7–18%
Синдром Мэллори-Вейса	8–11%
Опухоли (злокачественные и доброкачественные)	4–7%
Варикозно-расширенные вены (при портальной гипертензии)	9–17%
Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; дивертикулы пищевода	<0,1%
Ожоги, механические травмы, инородные тела и др.	0,1–0,5%
Послеоперационные коротания	1,2–1,8%
IIb. Заболевания печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	0,3–0,5%
IIc. Заболевания кровеносных сосудов	0,1–1,4%
IIд. Заболевания крови	0,3–0,9%
IIe. Системные и другие заболевания	0,6–1,1%

двенадцатиперстной кишки, что связано с особенностями кровоснабжения этих зон [1, 2, 13].

К основным факторам риска кровотечений язвенной природы стоит отнести пожилой возраст, а также прием НПВП, антикоагулянтов и глюкокортикоидов [5]. У мужчин гастродуоденальные кровотечения встречаются в 2,5–3 раза чаще, чем у женщин [3].

Выраженность клинических симптомов отражает индивидуальную реакцию больного на кровопотерю и определяется как интенсивностью и массивностью самого кровотечения, так и исходным состоянием организма, его компенсаторными возможностями. Наиболее яркие клинические проявления наблюдаются при массивных кровотечениях с потерей около 25% ОЦК в течение достаточно небольшого временного интервала (минуты-часы) [1]. В таких случаях клиническая картина соответствует геморрагическому (гиповолемическому) шоку и проявляется гипотонией, тахикардией, мраморностью кожных покровов, снижением центрального венозного давления.

Симптомокомплексы острых гастродуоденальных язвенных кро-

вотечений можно подразделить на общие, характерные для любой кровопотери, и частные, характерные для внутрипросветного кровотечения.

Общие симптомы кровопотери разнообразны и включают в себя резкую общую слабость, головокружение, ощущение потемнения в глазах, сердцебиение, одышку. При массивных кровотечениях в силу нарастающей циркуляторной гипоксии может наступить потеря сознания.

К симптомам, характеризующим внутрипросветное кровотечение, относят рвоту кровью (гематемезис) и черный дегтеобразный стул (мелена). Считается, что для появления таких характерных признаков внутрипросветного кровотечения необходима потеря около 500 мл излившейся крови. Рвота кровью, как правило, всегда ассоциирована с меленой. Характерным признаком желудочного кровотечения являются рвотные массы в виде кофейной гущи, что определяется образованием хлорида гематина при взаимодействии гемоглобина крови с соляной кислотой желудка. Мелена появляется не ранее чем через 8 ч. после начала кровотечения.

Стоит отметить, что при массивном кровотечении (в случае внутрипросветного выделения более 1500 мл крови) не происходит формирование мелены, а из прямой кишки может отмечаться выделение малоизмененной алой крови (гематохезия) [2, 13, 14].

В зависимости от объема кровопотери и дефицита ОЦК выделяют 3 степени тяжести острого гастродуоденального кровотечения (табл. 2). Для вычисления ОЦК нередко используют показатель шокового индекса Алговера-Бурри (1967), определяемый соотношением частоты пульса и уровня систолического артериального давления. При индексе 0,8 и менее объем кровопотери равен 10% ОЦК, при 1,3–1,4 – 30%, при 1,5 и выше – 50% ОЦК и более [2].

В диагностике гастродуоденальных кровотечений большое значение имеют анамнестические данные пациента. С учетом того что у преобладающего числа пациентов кровотечение возникает на фоне обострения язвенной болезни, можно выявить характерные для этого заболевания клинические проявления (наличие «голодных» болей, часто сопровождающихся изжогой, облегчающихся после приема антацидов

и ингибиторов протонной помпы (ИПП), нередко носящих сезонный характер) [1, 6, 13].

Инструментальные методы исследования направлены на выявление точной локализации зоны кровотечения. На сегодня ведущим инструментальным методом диагностики гастродуоденального кровотечения является экстренная (неотложная) эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) [1–3, 10, 14]. Данный метод дает возможность наиболее точно верифицировать источник и характер кровотечения, а также оценить риск ранних рецидивов. Также эндоскопическая картина лежит в основе классификации активности гастродуоденального язвенного кровотечения (по J.A. Forrest, 1974) [15]. В соответствии с данной классификацией принято выделять активное (Forrest Ia/Ib) и состоявшееся (Forrest II/III) кровотечение (табл. 3). Использование данной классификации позволяет унифицировать описание кровоточащей гастродуоденальной язвы, а значит, избежать разночтений и однозначно трактовать интенсивность кровотечения и его источник. Основываясь на вышеперечисленных показателях, врач-эндоскопист оценивает потенциальную возможность рецидива кровотечения.

Методы консервативного гемостаза направлены на создание условий для формирования, ретракции и организации тромба в просвете кровоточащего сосуда, предотвращение лизиса и дислокации тромба, реализации тканевого репаративно-

го потенциала желудочной и дуоденальной стенки в периаульцерозной зоне [16]. В ряде случаев выбирается комбинированный эндоскопический гемостаз, сочетающий инъекционное введение в края язвы адреналина и спирт-новокаиновой смеси с аргонплазменной коагуляцией или диатермокоагуляцией. Однако успех терапии гастродуоденальных кровотечений заключается в сочетании эндоскопического гемостаза с адекватной медикаментозной терапией, базисными препаратами которой являются антисекреторные средства [2, 10, 14, 16].

Пантопрозол (препарат Контролок), начиная с первой дозы, обладает высокой биодоступностью (77%), благодаря чему быстро оказывает выраженное подавление секреции соляной кислоты

Основанием для назначения антисекреторных препаратов, ингибирующих продукцию соляной кислоты, является падение активности пепсина или его инактивация при повышении интрагастрального pH >4 ед., что приводит к снижению агрессивных свойств желудочного сока за счет нарушения активации пепсина, снижает обратную диффузию ионов водорода и их повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка. Помимо этого, в условиях, когда pH составляет 6,0–7,0 ед., содержимое желудка сдвигается в щелочную сторону, блокируется лизис свежих тромбов, что позволяет обеспечить полноценный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [17]. В силу этого важным яв-

ляется выбор антисекреторных препаратов, позволяющих обеспечить наиболее длительное защелачивание в полости желудка. К таким антисекреторным средствам относится класс ИПП, при этом использование более старого класса блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов на сегодняшний день не рекомендуется [16, 18].

Основные позиции по применению ИПП в рамках медикаментозной терапии гастродуоденальных кровотечений были регламентированы международным консенсусом по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ в 2010 г. [18].

Согласно положению A8 вышеуказанного документа, вполне оправдано инфузионное введение ИПП до проведения первичного эндоскопического осмотра, что снижает частоту необходимости применения эндоскопических методов гемостаза (уровень доказательности 1b) [18]. При этом важно подчеркнуть, что такая тактика ни в коем случае не должна рассматриваться как предлог задержки проведения экстренного эндоскопического исследования [19].

В положении C3 утверждается, что после успешного эндоскопического гемостаза рекомендуется назначение внутривенного болюса с последующей непрерывной инфузией ИПП. Такая тактика снижает риск повторного кровотечения, а значит, и смертность в этой группе пациентов (уровень доказательности 1a) [18].

Таблица 2. Степень тяжести гастродуоденальных кровотечений в зависимости от объема кровопотери и дефицита ОЦК [2]

Степень тяжести	Объем кровопотери (л)	Дефицит ОЦК (%)
I	1–1,5	≤20
II	1,5–2,5	20–40
III	≥2,5	40–70

Таблица 3. Активность гастродуоденального кровотечения по эндоскопической картине (по J.A. Forrest, 1974) [15]

Активность кровотечения	Эндоскопические признаки
Forrest Ia	Струйное артериальное кровотечение
Forrest Ib	Кровотечение с медленным выделением крови
Forrest II	Тромб или видимый участок некровоточащего сосуда на дне язвы
Forrest III	Эрозии или язвы без признаков кровотечения



Согласно крупномасштабному Кохрановскому мета-анализу, включившему в себя 5792 пациента, высокодозная внутривенная терапия ИПП (80 мг болюсно и 8 мг в час в виде продленной инфузии) привела к уменьшению частоты повторных кровотечений (ОР – 0,43, ДИ 0,27–0,67), хирургических вмешательств (ОР – 0,60 ДИ 0,31–0,96) и смертности (ОР – 0,57, ДИ 0,34–0,96). А низкие дозы ИПП как при внутривенном введении, так и перорально уменьшали частоту повторного кровотечения, но не снижали уровень смертности [20].

Согласно положению В6, в случае наличия плотнофиксированного к язвенному кратеру тромба-сгустка эндоскопический гемостаз может не проводиться, т.к. может оказаться достаточной интенсивная внутривенная высокодозная терапия ИПП (уровень доказательности 2b) [18]. Так, согласно мета-анализу Laine L. и соавт. (2009), обобщившего данные 5 рандомизированных контролируемых исследований (189 пациентов), не было выявлено значимого преимущества эндоскопического лечения, по сравнению с медикаментозным (ОР – 0,31, ДИ 0,06–1,77) [21].

В положении С4 рекомендуется продолжить лечение ежедневными разовыми дозами ИПП перорально и после выписки пациента из стационара. Продолжительность такого лечения обусловлена этиологией заболевания (уровень доказательности 1c) [18]. Так, пациентам, нуждающимся в лечении НПВП, может потребоваться длительная вторичная профилактика [22]. Рядом экспертов у реконвалесцентов предлагается двукратный суточный прием ИПП, что позволяет профилировать кислотные прорывы на фоне лечения [23].

Важными характеристиками при выборе ИПП являются спектр лекарственных форм (внутривенная, для приема внутрь перорально или через назо-гастральный зонд) и фармакокинетические свойства, позволяющие применять его у пациентов с полиорганной дисфункцией (почечной и печеночной).

Внутривенные формы существуют у омепразола, пантопразола, эзомепразола и лансопразола. Пантопризол (препарат Контролок), начиная с первой дозы, обладает высокой биодоступностью (77%), благодаря чему быстро оказывает выраженное подавление секреции соляной кислоты. Внутривенное введение пантопразола в дозе 80 мг с последующей его инфузией в течение 24 ч. со скоростью 8 мг/ч. позволяло поддерживать внутрижелудочный pH на уровне более 4 в течение 99% 24-часового периода и выше 6 в течение 84% этого времени у 8 здоровых добровольцев. После эндоскопического исследования и гемостаза внутривенное введение пантопразола в дозе 80 мг с последующей постоянной инфузией со скоростью 8 мг/ч. в течение 3 суток у 14 пациентов с язвенным поражением желудка и ДПК, осложненным кровотечением, повышало медиану внутрижелудочного pH до 6,3 (мониторинг – более 48 ч.). В этом исследовании медиана относительно времени, в течение которого pH превышала 4, 5 и 6, составляла 97,5; 90,5 и 64,3% соответственно.

Контролок обладает постоянной линейной предсказуемой фармакокинетикой. При удвоении дозы ИПП, имеющих нелинейную фармакокинетическую, их концентрация в сыворотке крови будет либо ниже, либо выше ожидаемой, т.е. она непредсказуема. Это может оказать влияние на безопасность использования препарата. У больных пожилого возраста или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина – 0,48–14,7 мл/мин.) нет необходимости в коррекции дозы пантопразола. После его внутривенного введения в дозе 30 мг/сут. в течение 5 дней пациентам с печеночной недостаточностью (класс А и В по Child-Pugh) значения AUC и периода полувыведения увеличивались в 5–6 раз по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Пантопризол – это единственный препарат из ИПП, который не включается в известные метаболические пути взаимодействия с другими лекарственными средствами.

По сравнению с другими ИПП пантопризол, благодаря специфичности I и II фаз биотрансформации, в меньшей степени влияет на систему цитохрома Р-450. В частности, он в меньшей степени угнетает систему цитохрома Р-450, чем омепразол или лансопризол. В связи с тяжестью состояния с антисекреторными препаратами идет активное применение большого количества лекарственных средств. Наиболее серьезными последствиями полипрагмазии являются повышение риска развития побочных реакций и взаимодействие принятых препаратов. Так, при приеме двух препаратов потенциальный риск их взаимодействия составляет 6%, а при приеме пяти – 50%. Для предотвращения этих неблагоприятных последствий (вне зависимости от количества одновременно принимаемых лекарств) предпочтительно принимать препарат, потенциально слабо взаимодействующий с другими медикаментами. В частности, пантопризол не вступает в клинически значимое взаимодействие с такими препаратами, применяемыми в интенсивной терапии, как антациды, кофеин, метопролол, теофиллин, амоксициллин, кларитромицин, диклофенак, напроксен, диазепам, карбамазепин, дигоксин, нифедипин, варфарин, циклоспорин, такролимус и др.

Режим дозирования препарата – болюсно или внутривенная инфузия – определяется индивидуально и зависит от уровня факторов риска развития стресс-повреждений ЖКТ. Согласно результатам ряда мета-анализов клинических исследований терапия ИПП больных в критическом состоянии для профилактики эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ приводит к снижению потребности в трансфузионной терапии, продолжительности госпитализации и частоты возникновения и рецидивов ЖКТ.

Эксперты, принявшие участие в разработке рекомендаций международного консенсуса по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ,

большое внимание уделяют роли эрадикации *H.pylori*. Распространенность данной инфекции у пациентов с кровотечением из верхних отделов ЖКТ довольно высока и варьирует от 43 до 56% [24, 25].

В положении D5 говорится, что все пациенты, перенесшие язвенное кровотечение, должны тестироваться на наличие *H.pylori* и в случае его обнаружения получать эрадикационную терапию с обязательным подтверждением успешности проведенного антихеликобактерного лечения (уровень доказательности 2a) [18].

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к наиболее частым заболеваниям (от 5 до 15%, в среднем 7–10% взрослого населения) и занимает второе место после ишемической болезни сердца

В соответствии с консенсусом Маастрихт IV (2010), регламентирующим стандарты диагностики и лечения инфекции *H.pylori*, в регионах с низкой резистентностью *H.pylori* к кларитромицину (менее 20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии регламентируется тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин. В регионах с высокой резистентностью *H.pylori* к кларитромицину (более 20%) в качестве эрадикационной терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дигидрат) или последовательная эрадикационная терапия (первые 5 дней – ИПП + амоксициллин, последующие

5 дней – ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) [26, 27].

В случае неудачи проведенной эрадикации по схемам терапии первой линии экспертный совет консенсуса Маастрихт IV регламентирует переход на схемы второй линии. Так, квадротерапия на основе препаратов висмута является приоритетной для регионов с низкой распространенностью резистентных штаммов *H.pylori* к кларитромицину, а в качестве альтернативы выдвигается тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Что же касается регионов с высокой резистентностью штаммов *H.pylori* к кларитромицину, то согласно консенсусу Маастрихт IV терапией второй линии, при неэффективности квадротерапии первой линии, является тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин) [26, 27].

Возвращаясь к терапевтическим аспектам лечения гастроудоденальных кровотечений, нельзя не упомянуть о положении D6 международного консенсуса по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, согласно которому *H.pylori* – негативный результат должен быть подтвержден повторно после остановки кровотечения (уровень доказательности 1b) [18]. В условиях острого кровотечения результаты тестов на *H.pylori* могут быть ложноотрицательными, хотя биологические механизмы в

данном случае недостаточно изучены. Вероятный механизм этого явления может быть связан с буферным эффектом крови, т.к. в более щелочной среде ложноотрицательные результаты получают чаще [28]. Системный обзор 23 исследований, проведенных в целях рассмотрения консенсусом, показал высокую положительную прогностическую ценность (0,85–0,99) диагностических тестов на инфекцию *H.pylori* (включавших серологические, гистологические тесты, мочевины дыхательный тест, быстрый уреазный тест, определение антигена в стуле и выращивание в культуре) при низкой прогностической ценности этих тестов (0,45–0,75) в условиях гастроудоденального кровотечения. В этой группе пациентов ложноотрицательные результаты составили 25–55% [29].

Разработка стандартизированных подходов к ведению пациентов с неварикозными гастроудоденальными кровотечениями имеет целью снижение уровня повторных кровотечений, хирургических вмешательств и летальности. Заключение консенсуса по ведению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ выработано авторитетным сообществом экспертов на основании анализа обширных статистических данных. Основой успеха является своевременное обследование пациента и начало адекватного медикаментозного лечения, обсужденное выше.

### Список литературы

1. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В.С. Савельева. М.: Триада-X, 2005.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Holster I.L., Kuipers E.J. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives // World J. Gastroenterol. 2012. Mar. 21. №18 (11). P.1202–1207.
4. Paspatis G.A., Matrella E., Kapsoritakis A., Leontithis C., Papanikolaou N., Chlouverakis G.J., Kouroumalis E. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. №12. P.1215–1220.
5. van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008. №22 (2). P.209–224.
6. Скворцов В.В., Одинцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Медицинский алфавит. Больница. 2010. №4. С.13–17.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. [и др.] Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни (пособие для врачей). М., 2004.
8. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. М.: Планида, 2011.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.  
Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 10/2013, с.22-26



# КОНТРОЛОК контрол

Пантопразол

## Повторяющаяся **изжога** под контролем!

1 таблетка  
в сутки



**Показания к применению:** кратковременное лечение рефлюксных симптомов, таких как изжога, отрыжка кислым. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза составляет 20 мг Контролок Контрола (одна таблетка) в сутки. Для купирования симптомов может быть необходимо принимать препарат в течение 2-3 дней. После того, как симптомы исчезли, проводимое лечение может быть прекращено. Если нет облегчения симптомов в течение 2-х недель после непрерывной терапии, пациент должен обратиться к врачу. Лечение не должно превышать 4-х недель без консультации врача. Кишечнорастворимые таблетки Контролок Контрол 20 мг не следует жевать или раскусывать; они должны проглатываться целиком и запиваться достаточным количеством жидкости. Прием препарата необходимо осуществлять перед едой. Больные не должны одновременно принимать другие препараты - ингибиторы протонного насоса или H<sub>2</sub>-антагонисты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам

препарата, совместное применение пантопразола с атазанавиром. **Применение в педиатрии:** Из-за недостаточного количества данных по безопасности и эффективности, не рекомендуется использование препарата Контролок Контрол при лечении детей и подростков до 18 лет. **Беременность и период лактации:** Применение препарата в период беременности возможно в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Лактацию на период лечения препаратом прекращают. **Побочные действия:** нечасто (от 1/1000 до 1/100): головная боль, головокружение; сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие и дискомфорт живота, диарея, запор; кожная сыпь, зуд, экзантема; астения, утомляемость и недомогание; повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз, GT); нарушения сна. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией. Условия отпуска из аптек:** Без рецепта

Производитель Никомед ГмбХ, Германия.

Представительство в РК: Takeda Osteuropa Holding GmbH

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) Takeda Osteuropa Holding GmbH г. Алматы, ул. Бегалина 136 а, Номер телефона (727) 2444004, Номер факса (727) 2444005



РК ЛС - Е№011377 от 02.05.2013  
Разрешение № 4273 от 13.08.2013.

# Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы



Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, г. Москва

**Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – важнейший класс препаратов, используемых для терапии «кислотозависимых» заболеваний и состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ревматологической практике ИПП являются незаменимым средством для лечения и профилактики патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема противоревматических (прежде всего нестероидных противовоспалительных) препаратов. ИПП отличаются удобством применения, эффективность и отличная переносимость. Тем не менее, они способны вызывать ряд серьезных «класс-специфических» нежелательных реакций. Некоторые из этих осложнений – такие как прогрессирование остеопороза и влияние на метаболизм метотрексата – могут иметь большое значение для ревматологической практики. Настоящий обзор представляет собой критический анализ имеющихся данных литературы по вопросу безопасности ИПП и оценку соотношения риска и пользы при их назначении.**

Человечество должно быть очень благодарно создателям ингибиторов протонной помпы (ИПП). Ведь с появлением этой лекарственной группы стало возможным решение многих глобальных медицинских задач. Благодаря внедрению в клиническую практику ИПП и эрадикации *Helicobacter pylori* (необходимым компонентом которой являются ИПП) ушла в прошлое проблема «язвенной болезни». Из хронического заболевания, требующего длительного лечения, а нередко – вмешательства хирурга, «язвенная болезнь» превратилась в амбулаторную патологию, терапия которой в большинстве случаев заключается в проведении одного короткого курса комбинированной антихеликобактерной терапии. Широкое использование ИПП позволило существенно улучшить качество жизни людей, страдающих

гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), эффективно лечить и предупреждать ее опасные осложнения – развитие эрозий, язв, кровотечения и стриктуры пищевода. ИПП рассматриваются сегодня большинством ведущих экспертов и практикующих врачей как единственное приемлемое средство для лечения и профилактики осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также антиагрегантных средств, используемых для предупреждения сосудистых тромбозов. При язвенной диспепсии – чрезвычайно распространенном в современном мире страдании – ИПП «работают» наилучшим образом, обеспечивая быстрое и стойкое купирование неприятных симптомов [1–5].

На сегодняшний день ИПП – один из наиболее востребованных

классов лекарств, что, несомненно, четко подтверждает их клинические преимущества. Так, в 2012 г. в США представитель группы ИПП Нексиум® (Эзомепразол, АстраЗенека) вошел в пятерку самых продаваемых лекарств: он был выпущен 26 546 000 американцев. При этом по уровню коммерческого успеха он занял первое место – на его покупку было затрачено 5 638 773 000 \$ (!) [6].

Главные достоинства ИПП, определяющие их популярность (помимо хорошо доказанной, не вызывающей сомнений эффективности), – удобство применения и превосходная переносимость. Однако повсеместное использование ИПП (нередко совершенно бесконтрольное, чему способствует выпуск некоторыми фирмами «низкодозных» безрецептурных форм этих препаратов) начинает



вызывать серьезное беспокойство организаторов медицины. Дело в том, что превосходная переносимость ИПП в целом не означает их полной безопасности – это разные вещи. И речь идет, разумеется, не об «обычных» для любых лекарств (даже для витаминов) побочных эффектах, связанных с аллергическими реакциями или идиосинкразией. Проблема заключается в «класс-специфических» осложнениях, связанных с их основным фармакологическим действием.

Как известно, ИПП представляют собой ингибиторы  $H^+K^+$ -АТФазы («протонного насоса») – фермента, отвечающего за выработку соляной кислоты обкладочными клетками париетальных желез желудка. Поскольку «протонный насос» является конечным звеном в этом процессе, прекращение его работы обеспечивает стойкое повышение pH желудка, снижая до минимума повреждающее действие HCl, которое играет ключевую роль в развитии «кислотозависимых» заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Но едва ли можно думать, что стойкое повышение pH в желудке абсолютно безразлично для человеческого организма. В частности, одной из наиболее важных функций кислотно-пептического фактора является подавление патогенной и условно-патогенной флоры, попадающей в ЖКТ. Поэтому длительная антисекреторная терапия неизбежно повышает риск развития бактериальных инфекций – как ЖКТ, так и иных органов и систем. Соляная кислота желудочного сока также необходима для поддержания растворимости ионов кальция. При повышении pH она существенно снижается, а следовательно, замедляется процесс всасывания этого вещества, что создает предпосылки для прогрессирования снижения массы костной ткани и развития остеопороза [7].

«Класс-специфические» побочные эффекты ИПП, помимо глубокого подавления кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу.

Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП –  $H^+K^+$ -АТФаза париетальных клеток – является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент-вакуолярная  $H^+$ -АТФаза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. М. Suzuki и соавт. [7] суммировали данные по механизмам действия этих ферментов (см. таблицу). Как видно, при назначении ИПП могут пострадать такие важнейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидификация мочи.

В настоящее время накоплен большой клинический материал, показывающий связь между приемом ИПП и опасностью возникновения острых кишечных инфекций. Так, серьезные доказательства получены в отношении патологии, вызываемой *Clostridium difficile*. М. Choudry и соавт. [8] сообщили, что из 138 случаев острой клостридиальной инфекции, подтвержденной наличием токсина *C. difficile* в кале, зафиксированных авторами в течение 4 мес., 88 (64%) эпизодов возникли на фоне лечения ИПП [8]. S. Dial и соавт. [2], наблюдавшие когорту из 1187 больных, получавших антибиотики, выявили 81 (6,8%) эпизод диареи, вызванной клостридиями. Мультивариантный анализ показал, что использование ИПП удваивало риск развития этого осложнения – отношение шансов (ОШ) составило 2,1 (95% ДИ 1,2–5,5). Исследование случай-контроль (122 эпизода острой клостридиальной инфекции и 244 эпизода – контроль, соответствующий по возрасту, полу и получаемой терапии), представленное S. Jaytilaka и соавт. [10], подтверждает эти данные. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП – ОШ 2,75 (95% ДИ 1,68–4,25), но не

H2-блокаторов – ОШ 0,95 (95% ДИ 0,39–2,34).

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующих значение данной проблемы, явилось эпидемиологическое исследование A. Akhtar и соавт. [11]. За 9-летний период они собрали информацию о 640 больных с установленным диагнозом клостридиальной диареи. 576 (90%) из этих пациентов получали антибиотики, 35 (5%) – химиотерапию. Сформировав соответствующую по полу и возрасту контрольную группу из 650 больных, получавших аналогичную терапию (83% – антибиотики, 6% – химиотерапию), исследователи выявили явное отличие в частоте использования ИПП. Их получали 45% больных с клостридиальной диареей и лишь 29% больных контрольной группы (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,6–2,6).

S. Dial и соавт. [12], проведя в 2005 г. мета-анализ всех доступных источников, суммировали риск инфекции *C. difficile* у получавших ИПП. ОШ составило 2,9 (95% ДИ 2,4–34), т.е., по мнению авторов, взаимосвязь абсолютно очевидна. Авторами отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП – за последние 10 лет – суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла. Так, если в 1994 г. отмечался один эпизод этого опасного осложнения на 100 тыс. жителей, то в 2004 г. – 22 на 100 тыс. (!). Очевидно, что вина за это не может быть возложена на широкое применение антибиотиков, которые вошли в клиническую практику еще в 40–50-е годы прошлого века.

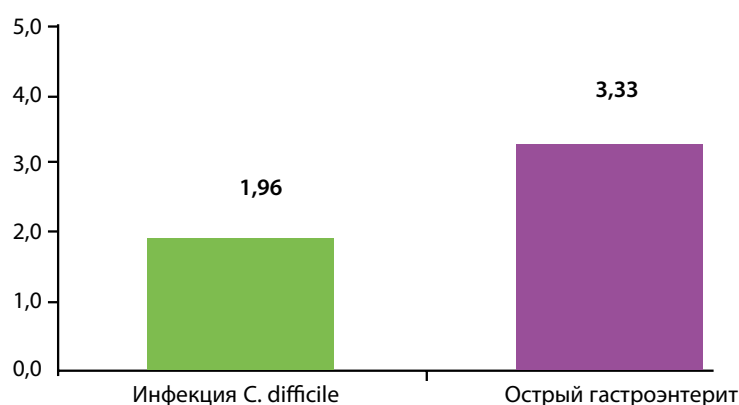
Четко подтверждает взаимосвязь между терапией ИПП и развитием клостридиальной диареи недавняя работа S. Janarthanan и соавт. [13], которые провели мета-анализ 23 исследований, в которых изучалась эта проблема (суммарно около 300 тыс. пациентов). Использование ИПП ассоциировалось с повышением риска инфекции *C. difficile* более чем в 1,5 раза – ОШ 1,69 (95% ДИ 1,4–1,97).

Тяжелые нарушения микробного равновесия в ЖКТ, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, разумеется, только инфекцией *C.difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов – в частности, сальмонеллы и кампилобактера. Так, J. Leonardo и соавт. [14] провели мета-анализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучалась взаимосвязь между приемом ИПП и инфекцией *C.difficile*, и 6 работ (всего 11 280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза. Риск развития последних оказался достаточно высок – ОШ 3,33 (95% ДИ 1,84–6,02). Этот риск оказался даже выше, чем вероятность развития клостридиальной диареи, – ОШ 1,96 (95% ДИ 1,28–3,0; рис. 1).

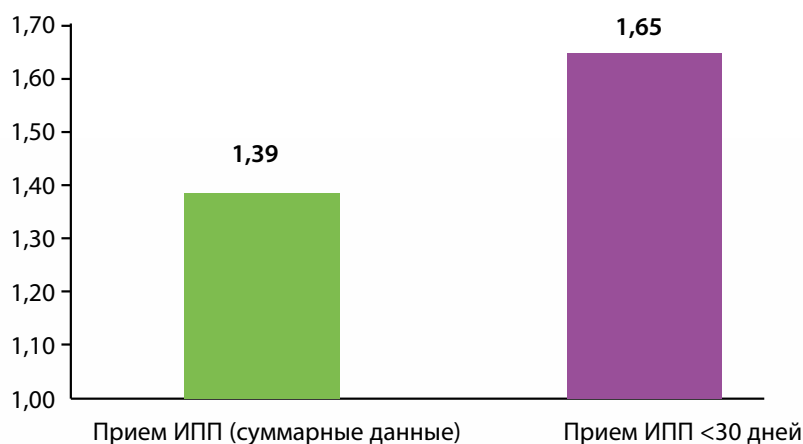
Данную закономерность подтверждает более позднее масштабное исследование случай-контроль L. Garsia Rodriguez и соавт. [15], включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тыс. лиц в качестве соответствующего контроля. ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза – ОШ 2,9 (95% ДИ 2,5–3,5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП – ОШ 5,0 (95% ДИ 2,7–9,3). Интересно, что прием H2-блокаторов не ассоциировался с нарастанием частоты гастроэнтерита.

Неприятным сюрпризом для организаторов медицины стало выявление взаимосвязи между приемом ИПП и развитием «уличной» (внебольничной) пневмонии. Так, голландские ученые R. Laheij и соавт. [16] оценили использование ИПП у 5551 больного с амбулаторной пневмонией в период 1995–2002 гг. Оказалось, что ее частота составила у принимавших ИПП 2,45 на 100 пациентов в год и 0,6 на 100 пациентов в год у не принимавших (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,36–2,62). Аналогичные данные были получены в соседней Дании. S. Gulmez

H <sup>+</sup> -АТФаза в организме человека [7]		
Вид H <sup>+</sup> -АТФазы	Париетальная H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза	Вакуолярная H <sup>+</sup> -АТФаза
Расположение	Желудок (париетальные клетки)	Остеокласты Лейкоциты Эпителиальные клетки почек
Физиологическая роль	Секреция HCl	Костная резорбция Фагоцитоз Ацидификация мочи



**Рисунок 1.** Риск развития (ОШ) псевдомембранозного колита и острого бактериального гастроэнтерита, обусловленный приемом ИПП [14]



**Рисунок 2.** Риск развития внебольничной пневмонии (ОШ), обусловленный приемом ИПП (9 популяционных исследований, всего 120 863 эпизода пневмонии) [18]

и соавт. [17] провели исследование случай-контроль, изучив прием антисекреторных препаратов у 7,642 больных с пневмонией и у 34 176 лиц без этого заболевания. Риск был значимо повышен для ИПП – ОШ 1,5 (95% ДИ 1,3–1,7), но не для H2-блокаторов.

В 2012 г. был опубликован мета-анализ, посвященный этому вопросу. С. Giuliano и соавт. [18] изучили взаимосвязь между приемом ИПП и развитием пневмонии, ориенти-

руясь на данные 9 популяционных исследований (всего 120 863 эпизода пневмонии, 1987–2006 гг.). Ассоциация оказалась вполне определенной: ОШ составило 1,39 (95% ДИ 1,09–1,76). Любопытно, что наибольший риск развития внебольничной пневмонии был отмечен для начала приема ИПП (менее 30 дней) – ОШ 1,65 (95% ДИ 1,25–2,19). При использовании ИПП более 6 мес. данная ассоциация уже не определялась (рис. 2).



Последние данные свидетельствуют, что некоторое повышение риска развития инфекции верхних дыхательных путей было отмечено и в ходе проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались эффективность и безопасность ИПП. Согласно результатам мета-анализа N. Saltan и соавт. [19], данный факт был отмечен примерно в половине РКИ эзомепразола, рабепразола, пантопразола и омепразола. Суммарно ОШ для этого осложнения составило 1,42 (95% ДИ 0,86–2,35).

Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H.pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП [2, 7, 20]. Примером этого является работа E. Kuipers и соавт. [21], основанная на многолетнем (в среднем 5 лет) наблюдении за когортой из 179 больных ГЭРБ, перенесших фундопликацию или непрерывно получавших ИПП. После операции ни у кого из инфицированных *H.pylori* больных не отмечалось нарастания активности и атрофии слизистой оболочки фундального отдела. В то же время, среди получавших ИПП активный гастрит тела желудка с атрофией слизистой оболочки был выявлен у 18 из 59 пациентов, имевших *H.pylori*. Через 8 лет E. Kuipers и соавт. [22] представили данные проспективного исследования, в котором 231 больной ГЭРБ, исходно инфицированный хеликобактером, в течение 12 мес. получал омепразол 20 мг/сут. При этом в начале исследования 111 больным была проведена эрадикация *H.pylori*, а 120 – нет. Соответственно, в первой подгруппе отмечалось явное снижение выраженности как антрального гастрита, так и гастрита тела желудка. Напротив, во второй подгруппе активность гастрита тела желудка явно нарастала ( $p < 0,01$ ).

Благодаря этим данным многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длитель-

ном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H.pylori*, и при выявлении этого микроорганизма – пройти курс эрадикационной терапии [2, 22]. Это положение было зафиксировано в последней редакции Маастрихтского соглашения [23]. Однако к чему это пожелание привело на практике, учитывая огромное число людей, страдающих ГЭРБ, и возможные осложнения, связанные с применением стандартных эрадикационных режимов (прежде всего, связанных с нарушением микробного равновесия), пока неизвестно.

Открытым вопросом остается влияние ИПП на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоротических переломов [24].

Одним из наиболее серьезных свидетельств реальности этой проблемы стало популяционное исследование, проведенное американскими учеными Y. Yang и соавт. [25]. Они сравнили использование ИПП у 13 556 пациентов, перенесших остеопоротический перелом шейки бедра, и 135 386 лиц, не имевших переломов, в качестве соответствующего контроля. Согласно полученным данным прием ИПП явно ассоциировался с нарастанием частоты этого опасного осложнения – ОШ 1,44 (95% ДИ 1,3–1,59). Использование высоких доз этих препаратов более 1 года резко увеличивало риск – ОШ 2,65 (95% ДИ 1,8–3,9). Длительность приема также влияла на частоту переломов – если для одного года ОШ составил 1,22, то для 4 лет и более – 1,59 ( $p < 0,01$ ).

Более позднее исследование L. Targownik и соавт. [26], проведенное в Канаде (2008) и основанное на анализе 15 792 случаев остеопоротических переломов шейки бедра, лучевой кости и позвоночника (47 289 лиц составили контроль), показало достаточно близкие результаты. Так, при длительности приема ИПП более 3 лет риск перелома шейки бедра отчетливо нарастал: для 4 лет ОШ составило 1,43, для 5 лет – 1,62, для 6 лет – 2,49 и для 7 лет – 4,55.

Правда, в своей недавней работе [27] эти же канадские авторы отметили важную закономерность, которая могла серьезно повлиять на оценку действия ИПП у больных, страдающих остеопорозом. Проанализировав сведения из канадской базы данных, включающей информацию о 8340 пациентах, страдающих этим заболеванием, они пришли к выводу, что лица, принимавшие ИПП, исходно имели более низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ), чем пациенты, не получавшие этих препаратов. При этом через 5 и 10 лет наблюдения более быстрого прогрессирования снижения МПКТ у потребителей ИПП отмечено не было.

Тем не менее авторы двух последних мета-анализов, изучавшие этот вопрос, приходят к выводу о наличии взаимосвязи между приемом ИПП и риском возникновения остеопоротических переломов. Так, S. Ngamruengphong и соавт. [28] использовали в своей работе данные 10 эпидемиологических исследований (4 когортных и 6 – случай-контроль). Согласно полученным результатам прием ИПП ассоциировался с увеличением риска переломов бедра на 25% (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,14–1,37), а позвоночника – на 50% (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,32–1,72).

Доказательства повышения риска остеопоротических переломов бедра и позвоночника находят и Y. Lau и соавт. [29], которые провели мета-анализ 14 наблюдательных исследований (с 1980 по 2011 г.). Однако авторы отмечают, что далеко не все исследования подтверждают это положение, а сам риск переломов оценивается как достаточно умеренный.

По всей видимости, использование ИПП способно влиять и на эффективность антиостеопоротической терапии – в частности, бисфосфонатов. Такие выводы можно сделать на основании данных, полученных в ходе 3-летнего исследования эффективности ризендроната. Исследуемая группа ( $n=5464$ ) включала 482 (8,8%) пациентов, регулярно принимавших ИПП. Ризендронат хорошо «работал» и

у этих больных, обеспечивая существенное снижение риска переломов позвоночника. Однако этот эффект оказался меньшим, чем у лиц, не получавших ИПП: частота переломов снизилась на 57 и 38% соответственно [30].

Еще одно неприятное свойство ИПП – негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарственных препаратов, широко используемых в клинической практике.

В последние годы большое внимание медицинской общественности привлекла проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля – важнейшего антиагрегантного средства, широко используемого для предупреждения сосудистых тромбозов, в том числе в рамках комбинированной терапии, включающей, помимо этого препарата, низкие дозы аспирина (НДА) [31–33].

Метаболизм ИПП, как и многих других препаратов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P450, в основном CYP2C19. Совместный прием лекарств, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию. В случае с клопидогрелем – «пролекарством», для активации которого необходимо участие CYP2C19, – такое взаимодействие приводит к существенному снижению антитромбоцитарного эффекта [31–33].

Имеется большое число клинических исследований, подтверждающих снижение антиагрегантного эффекта клопидогреля при совместном использовании с ИПП [34–36].

Одним из наиболее крупных исследований в этом направлении стала работа немецких ученых D. Sibbing и соавт. [37]. Исследуемую группу составили 1000 кардиологических пациентов, получавших клопидогрель; 268 (26,8%) из них по соответствующим показаниям принимали ИПП (пантопразол, омепразол и эзомепразол). Показателем антиагрегантного действия был тест аденозиндифос-

фат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. Согласно полученным результатам омепразол (но не два других ИПП) отчетливо ухудшал эффект клопидогреля. Так, в группе омепразола агрегация составила 295,5 (193,5–571,2) АУ/мин.; в группе пантопразола – 226,0 (150,0–401,5) АУ/мин.; в группе эзомепразола – 209,0 (134,8–384,8) АУ/мин. При этом у больных, не получавших ИПП, агрегация составила 220,0 (143,8–388,8) АУ/мин., т.е. была выше, чем при приеме эзомепразола.

В исследовании S. Siriswangvat и соавт. [38] фармакологическое взаимодействие ИПП и клопидогреля изучалось у 87 больных ИБС. В этой работе интерес авторов был ограничен двумя представителями ИПП – омепразолом и рабепразолом. Для оценки антиагрегантного действия клопидогреля был использован тест максимальной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, который проводился до и спустя 2 нед. после начала приема ИПП. Оба препарата отчетливо ухудшали этот показатель. Так, если исходно он составил в группе омепразола 40,7+18,8%, а в группе рабепразола – 36,4+21,4%, то в конце периода наблюдения уже 55,7+19,7 и 48,5+18,8% соответственно.

Тем не менее есть фармакологические исследования, которые выделяются из общей картины. Так, одна из последних работ, изучающих взаимодействие различных антисекреторных препаратов и клопидогреля, не выявила их негативного взаимодействия. Y. Nagata и соавт. [39] оценили тест АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у 265 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших комбинацию клопидогреля и аспирина, на фоне сопутствующего приема H<sub>2</sub>-блокатора фамотидина, трех ИПП – рабепразола, лансопразола и омепразола – или не получавших антисекреторных средств (контроль). Статистически достоверной разницы в агрегации тромбоцитов не было – результат теста составил 3,80+0,52  $\mu$ М для фамо-

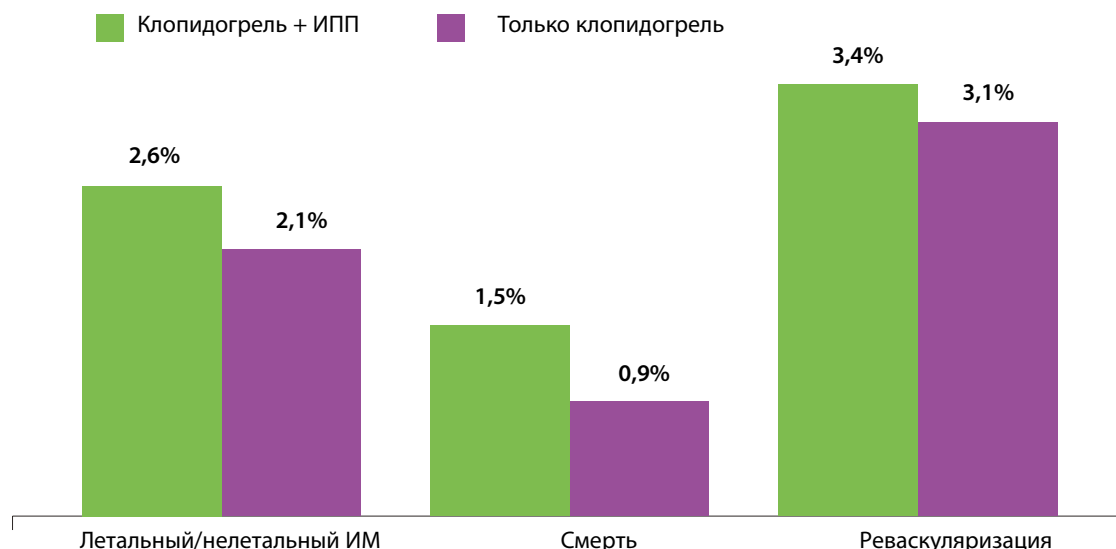
тидина, 3,43+0,93  $\mu$ М для рабепразола, 3,28+1,04  $\mu$ М для лансопразола, 3,33+0,81  $\mu$ М для омепразола и 3,47+0,95  $\mu$ М в контрольной группе. Правда, эти результаты были получены у пациентов японской популяции, отличающейся определенным генетическим своеобразием в отношении метаболизма лекарственных препаратов.

Однако клинические исследования не показывают повышения кардиоваскулярного риска при совместном использовании ИПП и клопидогреля. Свидетельством этого является наиболее крупное РКИ, проведенное D. Bhatt и соавт. [40], в котором изучался гастропротективный потенциал омепразола у пациентов, получавших комбинацию клопидогреля и аспирина. Исследуемую группу составил 3761 больной ИБС, получавший комбинированную антиагрегантную терапию. Половине пациентов был назначен омепразол 20 мг, половине – плацебо; срок наблюдения составил 6 мес. По результатам анализа, благоприятное действие омепразола сомнений не вызывало: серьезные осложнения со стороны ЖКТ в группе активной терапии развились лишь у 1,1% больных, в то время как в контрольной группе – у 2,9% (p<0,001). При этом суммарное число кардиоваскулярных осложнений в группе омепразола оказалось даже несколько ниже, чем в контрольной группе: 4,9 и 5,7%.

Иную картину показывают популяционные исследования – большинство из них (хотя и не все) подтверждают, что риск развития кардиоваскулярных катастроф у пациентов кардиологического профиля, получающих клопидогрель или комбинированную антиагрегантную терапию, существенно нарастает при сопутствующем приеме ИПП.

Так, это показывает работа J. Rassen и соавт. [41], которые исследовали три крупные когорты жителей штатов Пенсильвания, Нью-Джерси и Британская Колумбия (США), получавших клопидогрель в 2001–2005 гг. (всего 18 565 пациентов). Согласно проведенному анализу сопутствующий прием ИПП повышал риск кардиоваску-





**Рисунок 3.** Снижение эффективности клопидогреля и увеличение риска кардиоваскулярных катастроф (ОР), связанные с приемом ИПП (популяционные исследования: 18 565 пациентов кардиологического профиля, получавших клопидогрель с/без ИПП, 2001–2005 гг., США) [41]

лярных катастроф. Инфаркт миокарда (ИМ) или гибель больных были отмечены у 2,6% получавших клопидогрель + ИПП, в сравнении с 2,1% у получавших только клопидогрель: относительный риск (ОР) 1,22; (95% ДИ 0,99–1,51). При этом число пациентов, у которых возникла необходимость в реваскуляризации, статистически не различалось: 3,4 и 3,1% (ОР 0,97; 95% ДИ 0,79–1,21; рис. 3).

Аналогичный результат был получен в одном из последних популяционных исследований, проведенном S. Bhurke и соавт. [42]. Эти ученые провели анализ частоты кардиоваскулярных осложнений у 10 101 жителя Нью-Йорка (США), которым в 2002–2008 гг. был поставлен диагноз «острый коронарный синдром» и назначен клопидогрель. Ретроспективный анализ показал, что кардиоваскулярные катастрофы достоверно чаще (почти в 1,5 раза) развивались у тех пациентов, которые вместе с клопидогрелем получали ИПП (причем, по всей видимости, любые): ОР 1,44 (95% ДИ 1,24–1,67).

Европейские исследования также подтверждают негативное влияние ИПП на эффективность клопидогреля. Недавно были опубликованы данные швейцарских ученых Т. Burkard и соавт. [43], в течение 3 лет наблюдавших когор-

ту из 801 пациента, перенесшего коронарное стентирование и не менее 6 мес. после этого получавших клопидогрель. 109 пациентов по медицинским показаниям также получали ИПП. Оказалось, что комбинация с этими препаратами существенно ухудшала кардиологический прогноз. Так, доля ИМ у получавших клопидогрель + ИПП составила 14,7%, а среди получавших только клопидогрель – 7,4% ( $p=0,01$ ). Число летальных исходов, правда, достоверно не различалось, но было меньшим у лиц, не получавших ИПП: 9,2 и 7,4% ( $p=0,51$ ).

Однако популяционная работа W. Ray и соавт. [44] не показала взаимосвязи между приемом ИПП и снижением эффективности клопидогреля. Они оценили частоту желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений у 20 596 жителей штата Теннесси (США), госпитализированных в 1999–2005 гг. по поводу ИМ, необходимости коронарной реваскуляризации и неустойчивой стенокардии. 7593 из них получали клопидогрель в комбинации с ИПП (62% – пантопразол, 9% – омепразол). Как показали данные анализа, применение ИПП давало однозначный положительный эффект: риск желудочно-кишечных кровотечений снизился в 2 раза (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,65). Что касается кардиоваскулярных

катастроф, то их не стало больше: ОР 0,99; 95% ДИ 0,82–1,19.

Таким образом, данные по взаимодействию ИПП и клопидогреля неоднозначны. Об этом, в частности, говорит известный американский гастроэнтеролог L. Laine, указывая на очевидное расхождение данных клинических испытаний и популяционных исследований [45]. Тем не менее большинство экспертов считают эту проблему весьма существенной. Так, FDA (Food and Drug Administration) – контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, – дополнил инструкцию по использованию клопидогреля рекомендацией по возможности избегать его сочетания с ИПП [31, 45].

Другим препаратом, с которым у ИПП отмечается негативное фармакологическое взаимодействие, оказался метотрексат (МТ) – препарат цитотоксического ряда из группы антиметаболитов, который широко используется для лечения онкологических и ревматических заболеваний. Его биотрансформация происходит в печени, при этом большая часть неизмененного препарата и его главного метаболита – 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) – выводится почками [46–48].

ИПП могут как влиять на биотрансформацию МТ (за счет кон-

курении за CYP2C19), так и снижать его почечный клиренс, меняя pH мочи. Обсуждается также более «тонкий» механизм взаимодействия ИПП и МТ. В последние годы в качестве одного из важнейших механизмов трансмембранного перемещения молекулы МТ обсуждается его взаимодействие с особым лигандом – белком резистентности рака молочной железы (БРРМЖ). Как показывают данные ряда исследований, этот механизм может нарушаться под влиянием ИПП [46–48].

Итогом негативного фармакологического взаимодействия ИПП и МТ становится нарушение клиренса и существенное повышение концентрации последнего в плазме, что значительно повышает риск развития опасных побочных эффектов. В медицинской литературе имеется описание нескольких случаев тяжелых осложнений (в первую очередь, почечной недостаточности), развившихся при использовании высоких доз МТ у лиц, одновременно получавших ИПП [48, 49].

Одним из наиболее крупных исследований фармакологического взаимодействия МТ и ИПП является работа японских ученых К. Suzuki и соавт. [50]. Исследуемую группу составили 74 больных онкологическими заболеваниями, получившие 171 курс высоких доз МТ (средняя курсовая доза 3500 мг/м<sup>2</sup>). Согласно полученным данным ИПП существенно ухудшали фармакокинетику МТ. Так, среди больных, у которых отмечалось нарушение элиминации МТ, ИПП получали 31,7% больных, а среди лиц с нормальной элиминацией – лишь 13,8% ( $p < 0,05$ ). Суммарно риск повышения плазменной концентрации МТ при использовании ИПП выше в 2,5 раза (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,03–6,82). При этом важнейшим элементом негативного взаимодействия препаратов могло быть снижение трансмембранного транспорта МТ, который происходит с помощью БРРМЖ.

Аналогичные данные были получены М. Joerger и соавт. [51], ис-

следовавшими фармакокинетику МТ у 77 онкологических больных, 13 из которых одновременно получали ИПП. Через 24 и 48 ч. после инфузии МТ его концентрация у больных, принимавших ИПП, была выше в 2–3 раза, по сравнению с теми, кто не получал ИПП. Соответственно плазменная концентрация 7-ОН-МТ повысилась на 50–75%, а клиренс уменьшился на 27 и 39%.

Следует отметить, что основная информация о негативном влиянии ИПП на фармакокинетику МТ связана с использованием высоких доз последнего в онкологической практике. Данных о взаимодействии ИПП и низких доз МТ (которые применяются в ревматологической практике) очень мало, и они не столь однозначны. Так, М. Vakil и соавт. [52] исследовали фармакокинетику МТ у 27 больных РА, которые в течение не менее 3 мес. принимали этот препарат в дозе 7,5–15 мг/нед. и которым на 7 дней была назначена комбинация НПВП и ИПП (напроксен 500 мг + лансопразол 30 мг). Авторы не отметили негативного взаимодействия лекарств: нарастания концентрации в плазме и снижения элиминации МТ и его основного метаболита 7-ОН-МТ не было [52].

Тем не менее, ориентируясь на имеющиеся данные, FDA приняла решение дополнить инструкцию по использованию МТ предупреждением о возможном повышении токсичности этого препарата при комбинации его с любыми ИПП [53].

Аналогичные выводы сделали и канадские организаторы здравоохранения (Health Canada) [54]. В своем сообщении они предупреждают врачей о возможном повышении токсичности высоких доз МТ при его одновременном применении с ИПП. Хотя такое взаимодействие четко не доказано, оно очень вероятно («very likely»). Указывается, что решением проблемы может стать использование ИПП в наименьших дозах на протяжении короткого времени или отмена этих препаратов у больных, которым планируется проведение химиотерапии, включающей высокие дозы МТ

Завершая краткий экскурс по проблеме «класс-специфических» осложнений, следует сказать несколько слов о необходимости сдержанного отношения к приведенным здесь данным. Нужно помнить, что ИПП – очень важный класс лекарств, использование которых абсолютно необходимо многим пациентам. И в большинстве случаев польза, которую приносят ИПП (например, в качестве средства для профилактики «больших» желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих НПВП или антитромботическую терапию), намного превосходит возможный вред, связанный с достаточно редкими осложнениями.

Следует учесть, что ИПП во многих клинических ситуациях практически не имеют альтернативы. Это касается, в частности, антихеликобактерной терапии и лечения ГЭРБ [1–5]. Не вызывает сомнений, что в качестве средства для лечения и профилактики НПВП-гастропатии и осложнений, связанных с антитромботической терапией, эти препараты существенно эффективнее, чем H<sub>2</sub>-блокаторы [1, 55].

В качестве единственного конкурента ИПП здесь может выступать H<sub>2</sub>-блокатор фамотидин, который (в высоких дозах) способен успешно выполнять функцию «гастропротектора» на фоне приема как НПВП, так и НДА. Подтверждением последнего стало недавнее РКИ, выполненное британскими учеными А. Таха и соавт. [56]. В течение 12 нед. 404 больных кардиологического профиля, принимавших НДА (75–325 мг/сут.), получали фамотидин 20 мг 2 раза в день или плацебо. Активная профилактика оказалась весьма эффективной: в группе фамотидина не было ни одного желудочно-кишечного кровотечения (в контрольной группе – 4), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) развились лишь у 3,9% (в контрольной группе – у 23,5%), эрозивный эзофагит – у 4,4% (в контрольной группе – у 19,0%). При этом использование H<sub>2</sub>-блокатора, очевидно, не влия-



ло на антитромботический эффект НДА, поскольку эпизоды стенокардии были отмечены у двух больных в группе активной профилактики и у четверых в группе плацебо.

Тем не менее фамотидин явно уступает ИПП. Так, практически одновременно с исследованием А. Таһа ученые из Гонконга F.Ng и соавт. [57] провели клиническое сравнение гастропротективного эффекта фамотидина и пантопразола. Эта работа была выполнена по более жесткому сценарию: исследуемую группу (n=160) составили пациенты, которые имели в анамнезе язвы или эрозии ЖКТ (в том числе перенесшие кровотечение), возникшие на фоне приема НДА. В ходе исследования эти больные, продолжая принимать НДА в дозе 80 мг/сут., получали в качестве гастропротективной терапии фамотидин 40 мг 2 раза или пантопразол 20 мг 1 раз в день. Период наблюдения составил 48 нед. За это время у 5 (7,7%) больных в группе фамотидина развилось желудочно-кишечное кровотечение; в группе пантопразола не было ни одного подобного эпизода. Еще у 8 пациентов в группе фамотидина возникла выраженная диспепсия – и ни одного подобного случая в группе пантопразола (!).

Необходимо отметить, что в качестве доказательства возможности развития тех или иных осложнений часто выступают данные популяционных исследований. Однако, хотя подобные работы представляют огромную ценность (поскольку демонстрируют ситуацию в реальной клинической практике), тем не менее они показывают лишь *ассоциацию* между приемом ИПП и обнаружением изучаемой авторами патологии: кишечной инфекции, пневмонии, переломов. Но наличие статистической ассоциации не означает наличия *причинно-следственной связи*. Нельзя исключить, что причиной осложнений могут являться не сами ИПП, а те заболевания или состояния, которые вынудили пациентов их использовать. Так, в приведенной выше работе Т. Burkard и соавт.

[43] была доказана взаимосвязь между приемом ИПП и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц, принимавших клопидогрель. Однако пациенты, получавшие клопидогрель в комбинации с ИПП, по данным тех же авторов, были старше, чаще принимали НПВП, страдали сахарным диабетом и т.д., т.е. имели факторы, которые сами по себе повышают сердечно-сосудистый риск. Столь же интересны данные L. Targownik и соавт. [27], которые показали, что пациенты с остеопорозом, принимавшие ИПП, исходно имели более низкую МПКТ.

Разумеется, авторы эпидемиологических исследований должны всегда учитывать различие между сравниваемыми группами по наличию сопутствующей патологии, но это, как представляется, не всегда возможно выполнить в полной мере.

Тем не менее, эти соображения не снимают необходимости тщательного контроля и настороженности в отношении ятрогенных осложнений, которые могут возникать на фоне приема ИПП.

Какие меры могут быть предложены для профилактики ИПП-ассоциированных осложнений? Первая и главная из них – использование данных препаратов по строгим показаниям, особенно если речь идет о пожилых людях со множественными сопутствующими заболеваниями. Если ИПП могут быть заменены на препараты других групп без существенного ущерба эффективности лечения, это следует сделать. Так, для купирования симптомов, связанных с неязвенной диспепсией или неэрозивной ГЭРБ у больных, получающих НПВП, антиагрегантную, антиостеопоротическую терапию или МТ, целесообразно использовать более безопасные H2-блокаторы (такие как фамотидин), прокинетики, короткие курсы антацидов или алгинаты.

Больные должны быть предупреждены о том, что ИПП являются серьезными, сильнодействующими средствами, поэтому их бесконтрольное использование может

привести к опасным осложнениям. Если ИПП необходимы, следует избегать ситуаций, провоцирующих развитие осложнений, – приема недоброкачественной пищи, в которой могут содержаться возбудители кишечных инфекций, контакта с больными (для предупреждения инфекций верхних дыхательных путей) и др.

Уменьшить риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при использовании клопидогреля и МТ можно, используя вместо омепразола препараты из группы ИПП, в гораздо меньшей степени влияющие на активность ферментных систем цитохрома P450 (прежде всего, CYP2C19) – пантопразол и эзомепразол [1, 58].

Таким образом, можно говорить о существовании шести основных класс-специфических осложнений, связанных с ИПП:

- Повышение риска развития кишечных инфекций, включая псевдомембранозный колит (*C.difficile*).
- Повышение риска развития банальной внебольничной пневмонии.
- Миграция *H.pylori* из антрального отдела в тело желудка с быстрым развитием гастрита тела желудка, последующими гиперпластическими и диспластическими изменениями.
- Более быстрое прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоротических переломов бедра и позвоночника.
- Снижение эффективности клопидогреля и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с кардиологической патологией, которые получают этот препарат в качестве антиагрегантного средства.
- Повышение токсичности МТ (при использовании этого препарата в высоких дозах для лечения онкологических заболеваний).

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», 2013; 51(3): 332–340

# Дисбиоз кишечника в практике врача–интерниста



Фадеев Г.Д., Богун Л.В.

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

В настоящее время возрастает интерес к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье и болезни человека. Поводом для углубленного изучения микробиоты человека послужили результаты исследований последних лет с использованием новых молекулярно-генетических технологий, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. В 2008 г. был начат глобальный проект «Микробиом человека» (HMP), целью которого была расшифровка генома бактерий, населяющих организм человека. Согласно данным Национального института здоровья США, только 10% клеток, которые входят в состав человеческого организма, являются собственно человеческими, остальные принадлежат бактериям, населяющим различные биотопы человека [16, 21]. Таким образом, организм человека можно представить как «суперорганизм», в котором сосуществует большое количество различных организмов [11].

Основными биотопами человека являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (ротовая полость, желудок, тонкая кишка, толстая кишка), кожа, дыхательные пути, урогенитальная система. Микрофлора ЖКТ – наиболее представительная, ее масса у взрослого человека составляет более 2,5 кг, численность –  $10^{14}$  [11]. По версии журнала Science, расшифровка метагенома человека входит в число величайших научных открытий последнего десятилетия [20].

Микроэкологическая система организма – очень сложный, филогенетически сложившийся, динамичный комплекс, включающий разнообразные по количеству и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания [13, 20]. По своей роли в поддержании гомеостаза ки-

шечная микрофлора не уступает жизненно важному органу [1, 11].

Изучение роли кишечной микрофлоры в последние годы убедительно показало, что она является важнейшей составляющей защитного кишечного барьера, который осуществляет контроль за взаимодействием организма хозяина и внешней среды [6].

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и осуществляет сотни биохимических процессов, подобно огромной биохимической лаборатории. На питание микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии [3]. Кишечная микрофлора – это важнейшая защитная система организма, которая предотвращает колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Пищеварительная функция, осуществляемая микробиотой кишечника, ре-

ализуется как за счет регуляции функций кишечника (повышение активности кишечных пищеварительных ферментов, регуляция моторной и абсорбционной функции, усиление всасывания кальция, железа, витаминов D и C, гидролиза белков, омыления жиров, сбраживания высокомолекулярных углеводов, расщепления целлюлозы и гемицеллюлозы до короткоцепочечных жирных кислот, деконъюгация желчных кислот), так и за счет непосредственной утилизации энтеро- и колоноцитами питательных субстратов, в качестве которых выступают микробные метаболиты. Важнейшая роль нормальной микрофлоры заключается в способности нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды). Таким образом она предохраняет не только клетки кишечника, но и отдаленные органы от воздей-



ствия повреждающих факторов и канцерогенов [3].

Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих жизненно необходимых субстанций: витаминов группы В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), витаминов С, К, фолиевой, никотиновой кислоты; гормонов и биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции функций не только ЖКТ, но и печени, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, кроветворении и др. [10].

Кишечная микрофлора участвует в формировании и местного, и системного иммунитета за счет участия в стимуляции продукции IgA, активации фагоцитарной активности циркулирующих гранулоцитов [6], в выработке цитокинов мононуклеарами, созревании лимфоидного аппарата, выработке биологически активных веществ, разрушающих антигены. Кроме того, само наличие микрофлоры оказывает постоянный антигенный тренирующий эффект. Доказана роль микрофлоры кишечника в регуляции обмена холестерина, оксалатов. Таким образом, регулирующая роль кишечной микрофлоры выходит далеко за пределы ЖКТ [10]. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган [14].

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и на любые изменения в окружающей среде.

Состояние динамического равновесия между организмом, микроорганизмами, его заселяющими, и окружающей средой принято называть термином «эубиоз» [9]. При нарушении такого равновесия развивается дисбиоз, то есть состояние экосистемы, при котором нарушается функционирование всех ее составных

частей – организма человека, его микрофлоры и окружающей среды, а также механизмов их взаимодействия, что ведет к возникновению заболевания. Под дисбактериозом кишечника понимают качественные и количественные изменения характерной для данного биотипа нормофлоры человека, вызывающие выраженные клинические реакции макроорганизма или являющиеся следствием каких-либо патологических процессов в организме. Участие микрофлоры в разнообразных биохимических процессах объясняет широкий спектр клинических последствий кишечного дисбактериоза [3].

Появились новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями желудка, толстой кишки, молочной железы, аллергическими, аутоиммунными болезнями и др. [17–19].

Дисбиозы кишечника разной локализации могут также определять развитие или влиять на течение гиперхолестеринемии, коагулопатий, поражений суставов и системных заболеваний соединительной ткани, нарушений водно-солевого, углеводного и пуринового обмена, острой мезентериальной ишемии, спонтанного бактериального перитонита, печеночной энцефалопатии, синдрома «трансплантат против хозяина». Наличие дисбиотических нарушений может способствовать появлению нарушений менструального цикла и бесплодия, снижению эффективности гормональных противозачаточных средств, приводить к преждевременным родам, неонатальной анемии и кахексии, а также к прогрессированию кариеса. Поэтому дисбиоз кишечника представляет собой

не только общемедицинскую, но и социальную проблему [4, 7].

Дисбактериоз не является самостоятельным заболеванием, а всегда вторичен, то есть возникает в результате действия какого-либо фактора или вследствие заболевания. Выделяют следующие факторы, приводящие к нарушению нормального биоценоза кишечника [3].

1. Лекарственная терапия. Многие лекарственные препараты, и в первую очередь антибиотики, при нерациональном применении могут привести к значительным сдвигам в составе кишечной микрофлоры. Риск развития дисбактериоза повышается при длительной антибактериальной терапии (более 10 дней), частом приеме антибиотиков, а также при использовании препаратов низкого качества или при неправильном режиме введения. Довольно распространенной ошибкой является совместное использование с антибактериальными препаратами фунгицидных средств (нистатин, леворин), что приводит к размножению лактозонегативных эшерихий, протей [10].

Кроме антибактериальных препаратов, к дисбиозу нередко приводит длительный прием кортикостероидов (увеличивают рост грибов рода *Candida*), цитостатиков (повреждают кишечный эпителий, нарушая адгезию бактерий), холинолитиков, антисекреторных, психотропных, слабительных препаратов, гормональных контрацептивов и др. «Лекарственные» дисбактериозы отличаются наибольшей стабильностью и тяжестью проявлений [10].

2. Алиментарным факторам уделяется незаслуженно мало внимания. Длительное несбалансированное питание с избытком или недостатком каких-либо веществ обязательно приведет к изменениям микробного спектра. Так, избыток животных белков приводит к преобладанию про-

теолитической микрофлоры и развитию гнилостной диспепсии; избыток жира обуславливает размножение бактероидов, энтерококков, а употребление больших количеств углеводов – рост аэробной условно-патогенной флоры и развитие бродильной диспепсии. Доказано негативное влияние на кишечную микрофлору рафинированной пищи, некоторых пищевых красителей и консервантов. При избыточно калорийном питании дисбактериоз развивается в 28,3% случаев, при дефиците клетчатки – в 34,8%, при дефиците белка – в 18,8% [3].

3. Факторы внешней среды: изменение климато-географических условий, нарушения экологии, гипокинезия, чрезмерные физические и нервно-эмоциональные нагрузки [10]. Так, в экспериментах показано, что у здоровых добровольцев уже через 7 суток гипокинезии значительно увеличился уровень кишечной палочки, клостридий и протей [15].

4. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Практически любое заболевание ЖКТ, начиная от болезней полости рта и заканчивая патологией прямой кишки, может привести к значимым изменениям в составе кишечной микрофлоры. Прежде всего, речь идет о состояниях, сопровождающихся развитием синдрома мальабсорбции, нарушением секреции пищеварительных ферментов, снижением барьерной функции соляной кислоты или желчных кислот. Наиболее частые заболевания, ассоциированные с дисбактериозом, – хронический гастрит (особенно гипосекреторный), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, печени, хронический панкреатит, воспалительные заболевания кишечника. Причиной дисбактериоза могут быть также анатомо-фи-

зиологические нарушения ЖКТ, врожденные ферментопатии (лактазная недостаточность), оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза (за счет формирования спаечного процесса) [10].

5. Острые кишечные инфекции, такие как дизентерия, сальмонеллез, иерсинеоз, вирусные поражения и др., могут привести к развитию постинфекционного дисбактериоза, который в свою очередь является одним из механизмов развития хронических энтеритов и колитов [10].

6. Нарушения иммунного статуса являются не только следствием, но и причиной изменения нормального биоценоза кишечника [10].

7. Хронические заболевания, такие как системные заболевания соединительной ткани, хроническая сердечная недостаточность, болезни крови и др., также могут привести к стойкому дисбактериозу [10].

Важным направлением в лечении дисбиоза является восстановление нормального микробного пейзажа кишечника за счет назначения пре- и пробиотиков, энтеросорбентов, которое осуществляют параллельно с лечением основного заболевания, обусловившего развитие дисбиоза.

Положительное влияние пробиотиков на состояние микрофлоры кишечника осуществляется прежде всего в результате прямого (продуцирование бактериоцинов, ингибирующих рост патогенной микрофлоры; конкуренция с патогенами в отношении адгезии к эпителиоцитам кишечника) и непрямого (изменение уровня локального pH с созданием неблагоприятных условий для развития патогенных микроорганизмов, модификация патогенных бактериальных эндотоксинов) антагонистического эффекта в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий и повышении колони-

зационной резистентности слизистых оболочек. Кроме того, пробиотики способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника (стимуляция продукции муцина слизистой оболочкой кишечника за счет улучшения функционирования интестинального барьера, удаления свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клеточные структуры) [6]. Важным механизмом действия пробиотиков является стимуляция иммунного ответа, которая реализуется через так называемый хоминг-эффект, в результате которого в слизистых оболочках организма, включая ЖКТ, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA [5].

В последние годы разработаны принципиально новые препараты пробиотики-биоэнтросептики – живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации патогенной микрофлоры. Представителем этой группы является препарат «Энтерожермина» (Sanofi-Aventis), содержащий 4 штамма непатогенной спорообразующей бактерии *Bacillus clausii* (OC, NR, T и SIN), которым было искусственно придано свойство устойчивости к антибиотикам вследствие включения в их структуру гена антибиотикорезистентности, позволяющего сохранять все присущие им пробиотические свойства в условиях одновременного приема с антибактериальными препаратами [12].

Штаммы *Bacillus clausii* обладают резистентностью к основным классам антибактериальных препаратов: пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам (канамицину, тобрамицину, амикацину), макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, рифампицину, линкомицину, изониазиду, циклосерину,



налидиксовой и пипемидиновой кислотам. В то же время они сохраняют чувствительность к карбапенемам, котримоксазолу, фторхинолонам, гликопептидам, оксазолидинонам, стрептограминам [8].

Важным достоинством препарата «Энтерожермина» является отсутствие передачи гена антибиотикорезистентности патогенным микроорганизмам при его широком клиническом применении, доказанное в ходе лабораторных исследований. В частности доказано отсутствие передачи гена антибиотикорезистентности штамма *Bacillus clausii* SIN таким микроорганизмам, как *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, которые являются представителями нормальной кишечной микрофлоры, и *Bacillus subtilis*, являющемуся филогенетически родственным видом. В настоящее время считается, что риск переноса гена антибиотикорезистентности от штаммов *Bacillus clausii* к другим микроорганизмам является минимальным [12].

Кроме устойчивости к влиянию антибактериальных препаратов, споры *Bacillus clausii* высокорезистентны к воздействию химических и физических факторов, поэтому легко преодолевают барьер желудочного сока, желчи и попадают в тонкий кишечник, где трансформируются в метаболически активные формы. Способность выживать и сохранять свойства пробиотика в кислой среде желудка, под воздействием желчи в условиях двенадцатиперстной кишки и в неизменном виде достигать кишечника позволяет им активизироваться с трансформацией в вегетативные формы уже через 2 ч. после приема внутрь [6].

В процессе трансформации спор в вегетативные формы происходит интенсивная продукция ряда физиологически активных веществ – лизоцима, аминокислот, витаминов, в частности ви-

таминов группы В, протеолитических ферментов, что обеспечивает оптимизацию пищеварения [6].

Вегетативные формы *Bacillus clausii* оказывают опосредованное влияние на выраженность воспалительной реакции, процессы апоптоза, клеточного роста и дифференциации, транскрипции и транскрипции. Они способны индуцировать активность синтетазы NOS II, усиливать синтез интерферона- $\gamma$ , стимулировать пролиферацию CD4 Т-клеток. В настоящее время рассматривается возможность применения *Bacillus clausii* в качестве транспортного средства для пероральных вакцин.

К достоверным преимуществам терапии с использованием «Энтерожермины» можно отнести также антимикробное действие дипикколиновой кислоты и других «антибиотикоподобных субстанций» – бактерицинов, органических кислот, обладающих антимикробными свойствами в отношении некоторых грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*), а также ротавирусов, синтезируемых препаратом уже через 2 ч. после перорального приема.

Однако ни один из пробиотических штаммов *Bacillus clausii* не обладает активностью в отношении грамотрицательных бактерий и грибов [2, 8].

В некоторых экспериментальных исследованиях *in vitro* показано отсутствие антигенотоксичности у штаммов *Bacillus clausii*. Результаты исследования свидетельствуют о том, что пробиотические препараты, содержащие штаммы *Bacillus clausii*, могут быть использованы в клинической практике для достижения неспецифического антигенного и антитоксического эффектов при поражении ЖКТ.

В ходе клинических исследований пробиотика «Энтерожерми-

на», содержащего *Bacillus clausii*, была доказана эффективность препарата в профилактике и лечении диареи, в том числе и антибиотикоассоциированной, в лечении нарушений микрофлоры кишечника при проведении эрадикационной терапии *H. pylori* [12].

Препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности, подтвержденный многолетним клиническим опытом. С начала успешного клинического использования препарата в мировой практике (середина 1960-х годов) и до настоящего времени данных о возникновении побочных действий вследствие применения *Bacillus clausii* нет. Одной из вероятных причин хорошей переносимости препарата может быть отсутствие балластных веществ, стабилизаторов и консервантов в составе лекарственного средства. Единственным вспомогательным веществом в «Энтерожермине» является высокоочищенная вода [12].

Препарат «Энтерожермина» назначают внутрь натошак в следующих дозировках. Суспензия: детям от 28 дней до 18 лет – по 1 флакону 1–2 раза в сутки; взрослым – по 1 флакону 2–3 раза в сутки. Капсулы: детям от 5 лет – по 1–2 капсулы в сутки, взрослым – по 2–3 капсулы в сутки. Продолжительность лечения – до наступления четкого клинического эффекта.

В качестве препарата первого ряда «Энтерожермина» показана для профилактики антибиотикоассоциированной диареи (одновременно с назначением антибактериальных препаратов), коррекции нарушений микрофлоры кишечника после курса антибактериальной терапии, профилактики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у взрослых и коррекции нарушений микрофлоры кишечника на фоне острых респираторных вирусных инфекций у детей.

Препарат широко применяют для восстановления микрофлоры кишечника при токсических и/или радиационных поражениях ЖКТ, после хирургических операций; при иммунодефицитных состояниях (СПИД, гемобластозы, онкозаболевания, состояния после химио- и лучевой терапии); при функциональных расстройствах

пищеварения любого генеза (кишечная диспепсия), в том числе при нерациональном питании или проявлениях пищевой непереносимости. Имеется положительный опыт его применения при системных заболеваниях соединительной ткани, сахарном диабете; аномалиях развития тонкого кишечника (дивертикуляр-

ная болезнь); для профилактики спонтанного бактериального перитонита у больных с циррозом печени и селективной деконтаминации кишечника при остром панкреатите, а также профилактики энтеропатий, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов [6].

### Список литературы

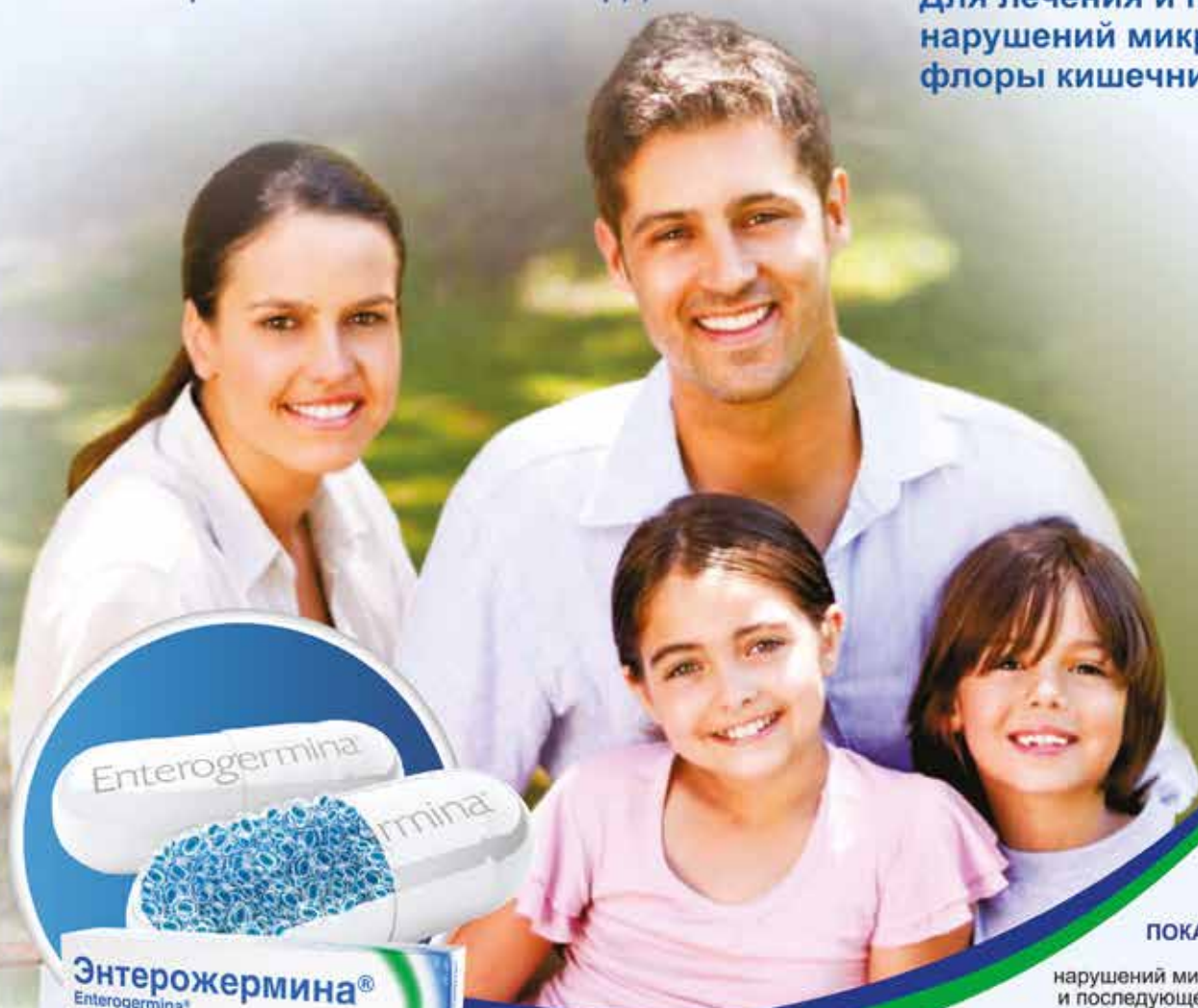
1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. – М., 2004.
2. Аряев Н.Л., Старикова А.А., Трухальская В.В. Пробиотик-энтеросептик «энтерожермина» в терапии идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у детей // Современная педиатрия. – 2012. – №2. – С.92–95.
3. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз кишечника. – СПб: Питер, 2007. – 240с.
4. Барышников Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки // Вестн. Клуба панкреатологов. – 2009. – №1 (2). – С.86–90.
5. Грачева Н.М., Юшук Н.Д., Чупринина Р.П. и др. Дисбиозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов: Пособие для врачей и студентов. – М., 1999. – 44с.
6. Дядык А.И., Чубенко С.С., Гайдуков В.О. и др. Дисбиоз кишечника и принципы его коррекции // Новости медицины и фармации. – 2012. – №11.
7. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Рук-во для врачей. – М.: Миклош, 2007. – С.256–268.
8. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. – 2007. – №5. – С.63–68.
9. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактериозы кишечника. Детская больница. – 2000. – №1. – С.66–74.
10. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и методы его коррекции // РМЖ. – 2007. – №28. – С.2176–2182.
11. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // РМЖ. – 2011. – №17. – С.1057–1061.
12. Фадеенко Г.Д., Можина Т.Л., Черняк А.Н. Роль пробиотических штаммов *Bacillus dausii* в антихеликобактерной терапии // Новости медицины и фармации. – 2009. – №11 – 12.
13. Федоров С.П. Проблема дисбиоза в гастроэнтерологической практике // РМЖ. – 2006. – №2. – С.85–90.
14. Шегтулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – №3. – С.51–54.
15. Шилов В.М., Залогов С.Н., Брагина М.П. и др. Характер изменений нормальной микрофлоры человека при длительной гипокинезии // Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тез. докл. Винница; Москва, 1983. – С.183.
16. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // J. Nutr. – 2007. – N137 (suppl. 1). – P.259S–266S.
17. Huysck M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2004. – Vol.229. – P.586–597.
18. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // Curr. Pharm. Dis. – 2008. – N14. – P.1368–1375.
19. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome // Autoimmunity Reviews. – 2009. – N3. – P.321–324.
20. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium // Nature. – 2010. – N4. – P.59–65.
21. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project // Nature. – 2007. – Vol.449. – P.804–810.



# Энтерожермина®

Споры *Bacillus clausii* 2 млрд

Для лечения и профилактики  
нарушений микробной  
флоры кишечника



Энтерожермина®  
Enterogermina®

Споры *Bacillus clausii*, устойчивые к антибиотикам  
Антибиотикостойкие споры *Bacillus clausii* спорамины

Капсулы Энтерожермина 12  
Капсулы Энтерожермина 12

РК-ЛС-584015169  
КР-23-5-4015168

sanofi aventis

ВАС.14.02.02.14

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА**

**АНТИТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

**ВЫРАБАТЫВАЕТ ВИТАМИНЫ,  
В ЧАСТНОСТИ, ГРУППЫ «В»**

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника и последующего эндогенного нарушения витаминного баланса
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, характерные для интоксикации или нарушений микробной флоры кишечника и нарушений витаминного баланса

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям от 6 до 12 лет: по 1 капсуле 1 или 2 раза в день.  
Детям старше 12 лет и взрослым: по 1 капсуле 2 или 3 раза в день.  
Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом и составляет от 6 до 14 дней.  
Принимать, запивая небольшим количеством воды или другого напитка.  
Если больному трудно проглотить капсулу, особенно в случае детей младшего возраста, лучше использовать суспензию для перорального приема.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- имеются сообщения об аллергических реакциях, таких как сыпь и крапивница, полученные в ходе применения препарата

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо из ингредиентов препарата

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Данный препарат не противопоказан для применения при целиакии.  
Во время антибиотической терапии препарат следует принимать в перерывах между отдельными дозами антибиотика.  
*Беременность и лактация*  
Приём данного лекарственного препарата возможен во время беременности и в период лактации.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**  
Без рецепта

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан,  
050016, Алматы, ул. Куняева 216  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-26-96  
www.sanofi-aventis.com

**SANOFI**

РК-ЛС-584015169 от 26.01.2013  
Регистрация № К24018100000141 от 26.04.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

# Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование



Харченко Н.В.  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени  
П.Л. Шупика, г. Киев

**Цель** – оценить клинические и биохимические исходы лечения адеметионином внутрипеченочного холестаза (ВПХ) в зависимости от применяемой схемы лечения (инъекции и таблетки) и приверженности к лечению у пациентов с ВПХ в рутинной клинической практике в Украине.

**Материалы и методы.** Проведено многоцентровое проспективное несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование, в котором адеметионин применяли в соответствии с рутинной клинической практикой у взрослых пациентов с симптомами ВПХ, такими как желтуха, утомляемость, зуд и повышение уровня печеночных показателей ВПХ. Основными критериями оценки было уменьшение или исчезновение клинических симптомов по шкале симптомов холестаза и динамика лабораторных биохимических показателей (общий билирубин, сывороточный конъюгированный билирубин (КБ), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранс-пептидаза (ГГТ)), на каждом визите.

**Результаты.** Данное исследование охватило 447 пациентов в 27 исследовательских центрах. Умень-

шение симптомов ВПХ наблюдали в более 80% случаев во время первого визита наблюдения и приблизительно в 95% – во время второго визита. В ходе исследования наблюдали снижение всех исходно повышенных биохимических маркеров функционального состояния печени: медиана относительных изменений КБ, ЩФ и ГГТ составила –34,2, –22,9 и –28,2% при первом визите; ко второму визиту эти показатели увеличились приблизительно в два раза (–60,7%, –44,6%, –55,0% соответственно). О побочных явлениях сообщалось у 3 (0,7%) пациентов.

**Выводы.** Адеметионин хорошо переносился. Установлена его эффективность в рутинной практике лечения пациентов с ВПХ на основании улучшения клинических и биохимических результатов лечения.

Внутрипеченочный холестаз (ВПХ) – это синдром, развивающийся вследствие нарушения от-

тока желчи на уровне гепатоцитов либо внутрипеченочных желчных протоков, в том числе из-за прямого повреждения или обструкции внутрипеченочных желчных протоков. ВПХ регистрируют у 35% пациентов с хроническими заболеваниями печени [4]. Он может проявляться вследствие гепатоцеллюлярного повреждения, вызванного вирусами гепатита, алкоголем; при изменении мембран канальцев; обструкции канальцев либо протоков; генетических дефектах желчных транспортных систем; дуктопении. Клинически выраженный ВПХ характеризуется наличием зуда и желтухи с повышением уровней общего билирубина (ОБ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранс-пептидазы (ГГТ) [1, 8].

Адеметионин является эндогенным агентом, производным метионина. Он играет важную роль в качестве донора метила и активатора ферментов в реак-



циях от трансметиличивования до транссулфурирования, которые способствуют поддержанию структуры и функции мембран [2, 9]. В печени адеметионин выступает в качестве предшественника глутатиона (ГТ) – основного эндогенного антиоксиданта, защищающего клетки от повреждения продуктами перекисного окисления липидов путем захвата свободных радикалов, участвующих в патогенезе заболеваний печени. Кроме роли в восстановлении печеночной концентрации ГТ, адеметионин обеспечивает защиту от повреждений печени посредством других механизмов. Они включают: а) ослабление воспаления путем снижения концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др.; б) предотвращение апоптоза нормальных гепатоци-

тов; в) стимулирование апоптоза клеток рака печени [11].

J.M. Mato и соавт. (1997) [9] отмечают, что лечение адеметионином оказывает положительное действие при ВПХ: как при применении внутрь, так и при парентеральном введении уменьшаются проявления зуда, биохимические показатели холестаза, такие как сывороточный конъюгированный билирубин (КБ), ЩФ и ГГТ. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [5] у 220 пациентов с хроническими заболеваниями печени, повышенными сывороточными маркерами холестаза и субъективными симптомами, такими как зуд, утомляемость и др., после введения адеметионина было обнаружено значительное уменьшение упомянутых проявлений. Несколько других клинических исследований

также продемонстрировали эффективность адеметионина в снижении интенсивности симптомов и улучшении качества жизни у пациентов с ВПХ [3, 4, 8, 10].

Хотя адеметионин используют в рутинной клинической практике для лечения ВПХ, существует ограниченное количество данных относительно его дозировки и продолжительности лечения, влияния на динамику симптомов холестаза, биохимических показателей, приверженность к лечению, переносимость и динамику данных ультразвукового исследования печени у таких пациентов.

Цель исследования – проанализировать клинические и биохимические результаты разных режимов лечения адеметионином («Гептралом®») пациентов с ВПХ, а также приверженность к лечению в рутинной клинической практике.

## Материалы и методы

### Этические принципы проведения исследования

Данное исследование проведено с соблюдением требований локального законодательства. Оно было одобрено Центральной комиссией по вопросам этики Министерства здравоохранения Украины. Пациенты перед включением в это постмаркетинговое наблюдательное исследование должны были предоставить письменное разрешение на использование и/или раскрытие персональных данных и/или данных о состоянии здоровья. Конфиденциальность данных пациента соблюдалась на протяжении всего исследования.

### Протокол исследования

Проведенное исследование представляет собой многоцентровое проспективное несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование клинических и биохимических исходов терапии адеметионином, приверженности к лечению у пациентов с ВПХ в рутинной клинической практике в Украине.

Решение о назначении пациенту адеметионина заранее не обуславливалось протоколом исследования, а было решением лечащего врача. Последующие визиты не планировались заранее и были на усмотрение лечащего врача. При наблюдении за пациентом на протяжении 2 мес. предполагалось по меньшей мере три визита для определения первичных конечных точек исследования. Из этих трех визитов один был визитом включения (начало применения адеметионина), а два визита соответственно через 2 нед. и 2 мес. Демографические данные пациентов и причина(ы) холестаза фиксировали во время визита включения. Оценка проводилась по шкале симптомов холестаза, общих симптомов, биохимических показателей, данных ультразвукового исследования, режима лечения адеметионином, приверженности к лечению и серьезных побочных явлений, зарегистрированных во время последующих визитов.

### Популяция исследования

После получения письменного

разрешения на сбор данных в исследование были включены пациенты в возрасте >18 лет с симптомами ВПХ, сопровождающимися повышенными уровнями КБ, ЩФ и/или ГГТ.

Пациенты с внепеченочными причинами холестаза, ВПХ беременных, а также лица, получающие одновременно гепатопротекторы или витамины, и лица с повышенной чувствительностью к действующему веществу или к какому-либо из неактивных ингредиентов исследуемого препарата не включались в исследование.

В исследование в период с мая 2011 г. по декабрь 2011 г. в 27 центрах в Украине было включено 447 пациентов.

### Оценки результатов

#### Основные критерии эффективности

Основным критерием оценки эффективности было определение доли пациентов с уменьшением (по меньшей мере на один балл выраженности симптомов холестаза) или исчезновением клинических симптомов холестаза

\*«Гептрал®» является торговой маркой адеметионина, маркируемого Abbott Laboratories.

(оценка по шкале симптомов холестаза равна 0), которое оценивали во время визита при помощи числовой оценочной шкалы от 0 (отсутствие симптомов) до 5 (максимальная интенсивность симптомов). Дополнительными основными критериями эффективности были: определение доли пациентов с нормализацией биохимических показателей (ОБ, КБ, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЩФ, ГГТ) при каждом визите; количество пациентов, достигших 50% снижения уровня КБ, ОБ, АСТ и АЛТ; количество пациентов, достигших 30% снижения или нормализации содержания ЩФ и ГГТ, и динамика изменений биохимических показателей относительно исходного уровня.

#### *Вторичные критерии эффективности*

Вторичные критерии эффективности включали: 1) количество пациентов с улучшением общего состояния (снижение показателя выраженности симптомов по меньшей мере на один балл), оцененном по числовой шкале от 0 (отсутствие симптомов) до 5 (максимальная интенсивность симптомов); 2) приверженность к лечению, определяемая путем подсчета количества пациентов, пропустивших прием адеметионина (предлагалось ответить на вопрос «Пропускал ли пациент прием «Гептрала» с момента последнего визита (ни разу, один раз, дважды не подряд или дважды подряд, более часто)?»); 3) ультразвуковые характеристики ВПХ при повторных визитах, оцененные по передне-заднему размеру правой доли печени (в сантиметрах) и диаметру портальной вены (в миллиметрах); 4) длительность пребывания в стационаре и количество визитов к врачу перед началом приема и после начала приема исследуемого препарата; 5) режим лечения (дозировка и длительность) исследуемым препаратом в целом и среди групп пациентов.

#### *Безопасность*

Оценку безопасности (переносимость) проводили по частоте развития побочных явлений (ПЯ) и досрочному прекращению лечения.

#### **Статистический анализ**

##### *Размер выборки*

Размер выборки был рассчитан, исходя из 450 пациентов для установления доли пациентов с уменьшением клинических симптомов с точностью  $\pm 4,7$  (5,6/4,2) процентных пунктов как ширину двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ), принимая пропорции за 30% (50%/75%).

##### *Анализ данных*

Для анализа полученных данных были использованы методы описательной статистики, включающие количество валидных наблюдений, среднее, стандартное отклонение (СО), минимум, медиану и максимум для количественных переменных и распределения частоты для качественных данных. Для пропорций был использован двусторонний 95% ДИ. Тест на нормальность распределения выполнен при помощи анализа Шапиро-Уилка. Для сравнения подгрупп применяли ANOVA (если было 3 или более подгрупп) с критерием Тьюки и ANCOVA в случае, если подгруппы были гетерогенными на исходном уровне. Для сравнения подгрупп в отношении категориальных (дихотомических) переменных использовали тест  $\chi^2$  Пирсона (с модификациями Йетса или точного критерия Фишера). Для сравнения двух подгрупп количественных переменных применяли t-критерий для независимых выборок либо критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения сравниваемых данных (нормальное или ненормальное). Для оценки значимости изменений количественных переменных во время первого и второго визитов по сравнению с исходным уровнем использовали ANOVA (смешанной модели) с последующим контрастным анализом.

Для оценки значимости различий между двумя временными точками (первым визитом и визитом включения) применяли t-тест для спаренных данных (нормальное распределение) или знаковый ранговый критерий Уилкоксона (для ненормального распределения). Для анализа дихотомических переменных использовали тест Мак-Немара. Пропущенные для расчета процентного распределения данные расценивали как отдельную группу. Если было возможно, то выполняли дополнительный расчет процентного распределения путем исключения пропущенных значений (валидные данные).

##### *Анализ безопасности*

Сообщенные ПЯ были категоризированы и проанализированы с использованием классификации по органам и системам (КОС) MedDRA® (Версия 15.0) и предпочтительных терминов (ПТ). Данные о серьезных ПЯ собирали с момента получения врачом разрешения пациента на использование и раскрытие данных до 30 дней после приема последней дозы адеметионина.

#### **Результаты**

Все 447 пациентов получили по меньшей мере одну дозу адеметионина и были включены в группу анализа безопасности (ГАБ), данные 401 пациента, которые подходили для оценки эффективности, были включены в группу полного анализа (ГПА).

#### **Демографические данные пациентов**

Среди пациентов было 255 (57%) мужчин и 192 (43%) женщины. Средний возраст пациентов составлял  $(47,8 \pm 12,4)$  года, вес –  $(79,2 \pm 15,9)$  кг. Большинство (98,7%) пациентов принадлежали к европеоидной расе. В числе основных заболеваний печени были сообщены следующие: гепатиты (хронические – 59,1%, острые – 5,5%). По этиологии преобладали вирусные гепатиты – 37,7% (острый – 3,0%, хронический –



Таблица 1. Количество пациентов с уменьшением симптомов холестаза (ГПА)

Симптом холестаза	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес.)
Желтушность кожи или слизистых оболочек	85,2% (283/332) (81,0–88,7%)	96,1% (294/306) (93,3–97,7%)
Зуд	80,4% (229/285) (75,3–84,5%)	96,6% (253/262) (93,6–98,2%)
Диспепсия	83,8% (306/365) (79,7–87,3%)	94,0% (315/335) (91,0–96,1%)
Утомляемость	83,2% (327/393) (79,2–86,6%)	95,0% (345/363) (92,3–96,8%)

Примечание. Здесь и в табл. 2 указана доля пациентов с уменьшением симптомов относительно количества пациентов с валидными данными, а также 95% ДИ.

Таблица 2. Количество пациентов с исчезновением симптомов холестаза среди тех, у кого были такие симптомы во время визита включения (ГПА)

Симптом холестаза	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес.)
Желтушность кожи или слизистых оболочек	21,4% (71/332) (17,3–26,1%)	67,0% (205/306) (61,5–72,0%)
Зуд	31,2% (89/285) (26,1–36,8%)	71,4% (187/262) (65,6–75,6%)
Диспепсия	19,5% (71/365) (15,7–23,8%)	59,1% (198/335) (53,8–64,2%)
Утомляемость	14,5% (57/393) (11,4–18,3%)	42,4% (154/363) (37,4–47,6%)

Таблица 3. Количество пациентов с нормализацией биохимических показателей среди тех, у кого эти показатели превышали нормальный диапазон во время визита включения (ГПА)

Показатель	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес.)
ОБ	19,8% (70/353)	49,8% (163/327)
КБ	4,3% (16/369)	16,6% (56/338)
АЛТ	12,1% (44/363)	40,2% (138/343)
АСТ	13,9% (46/330)	37,8% (115/304)
ЩФ	24,6% (83/337)	68,7% (215/313)
ГГТ	12,8% (37/290)	42,6% (115/270)

Примечание. Указана доля пациентов с нормализацией биохимического показателя относительно количества пациентов с валидными данными.

34,7%), токсические – 20,9%. Цирроз печени диагностирован в 24,9% случаев, стеатоз – в 19,0%. Для каждого пациента было возможно наличие более одного диагноза.

### Основные критерии оценки эффективности

#### Клинические симптомы холестаза

Исходный средний общий показатель интенсивности симптомов холестаза составил  $8,2 \pm 3,6$ , во время первого визита (через 2 нед.) –  $4,5 \pm 3,1$  и во время второго визита (через 2 мес.) –  $1,8 \pm 2,0$ . Снижение общей интенсивности

симптомов холестаза было статистически значимым через 2 нед. ( $p < 0,001$ ) и через 2 мес. ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Клиническое уменьшение симптомов холестаза наблюдали у более чем 80% пациентов через 2 нед. и у 94–96% – через 2 мес. (табл. 1).

Исчезновение симптомов холестаза наблюдали почти в два раза чаще во время второго визита по сравнению с первым: желтушность кожи или слизистых оболочек исчезла в 21,4% случаев к первому визиту и в 67% ко второму, зуд – в 31,2 и 71,4% соответственно, диспепсия – в 19,5 и 59,1%, утомля-

емость – в 14,5 и 42,4% случаев (табл. 2).

#### Биохимические индикаторы

Количество пациентов с нормализацией лабораторных биохимических показателей увеличилось от первого визита ко второму (табл. 3). Около 70% (215/313) пациентов имели нормальные показатели ЩФ через 2 мес., 50% (163/327) – нормальные показатели ОБ через 2 мес. по сравнению с 19,8% (70/353) через 2 нед. Попарное сравнение в тесте Мак-Немара показало, что эти данные являются статистически значимыми. Различие количества пациентов с нормализацией через

Таблица 4. Относительные изменения биохимических показателей по отношению к исходному уровню среди пациентов, у которых значения этих показателей были выше нормального диапазона во время визита включения (ГПА), %

Показатель		ОБ	КБ	АЛТ	АСТ	ЩФ	ГГТ
N	1-й визит	384	369	363	340	362	318
	2-й визит	355	338	335	313	338	300
Среднее	1-й визит	-30,1	-33,5	-28,9	-30,0	-21,3	-27,6
	2-й визит	-49,8	-54,3	-50,5	-50,4	-40,7	-49,9
СО	1-й визит	33,1	29,6	34,2	25,5	44,0	24,9
	2-й визит	30,0	40,1	29,0	28,1	36,7	32,7
Минимум	1-й визит	-89,1	-100,0	-93,4	-94,0	-97,9	-95,2
	2-й визит	-96,5	-100,0	-97,7	-96,5	-99,5	-99,4
Медиана	1-й визит	-30,4	-34,2	-30,7	-30,5	-22,9	-28,2
	2-й визит	-55,4	-60,7	-53,3	-55,2	-44,6	-55,0
Максимум	1-й визит	369,2	205,7	247,0	109,3	652,7	95,0
	2-й визит	114,1	300,0	79,9	84,5	279,7	100,0

Примечание. N – количество пациентов с валидными данными. Вследствие ненормального распределения параметров для описания данных использована медиана.

2 нед. и через 2 мес. было статистически значимым ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. Более 50% пациентов достигли 50% снижения ОБ (206/355), КБ (202/338), АЛТ (187/336) и АСТ (180/314), 86,7% больных – 30% снижения уровня ЩФ (293/338) и ГГТ (248/286) через 2 мес.

Наблюдали снижение уровня всех основных биохимических показателей ВПХ: медиана относительных изменений КБ, ЩФ и ГГТ составила -34,2, -22,9 и -28,2% через 2 нед. и эти показатели медианы увеличились приблизительно в два раза через 2 мес. (табл. 4).

#### Вторичные критерии эффективности

##### Общие симптомы

Данные о количестве пациентов с уменьшением общих симптомов (нарушение аппетита, кон-

центрации, расстройство сна, боль/дискомфорт, недомогание, слабость, выполнение обычной деятельности (например, работа, учеба и работа по дому), раздражительность, беспокойство) представлены на рис. 1. Более 90% пациентов продемонстрировали через 2 мес. уменьшение таких симптомов, как расстройство сна, недомогание, слабость, раздражительность и беспокойство (тревожность).

##### Ультразвуковое исследование

Во время исходного визита средний размер правой доли печени у 326 пациентов составлял  $(16,1 \pm 1,7)$  см. Размер правой доли печени через 2 мес. уменьшился у 92,6% (138) и нормализовался у 13,4% (20/149) пациентов (табл. 5). Средний диаметр портальной вены ( $n=342$ ) составлял

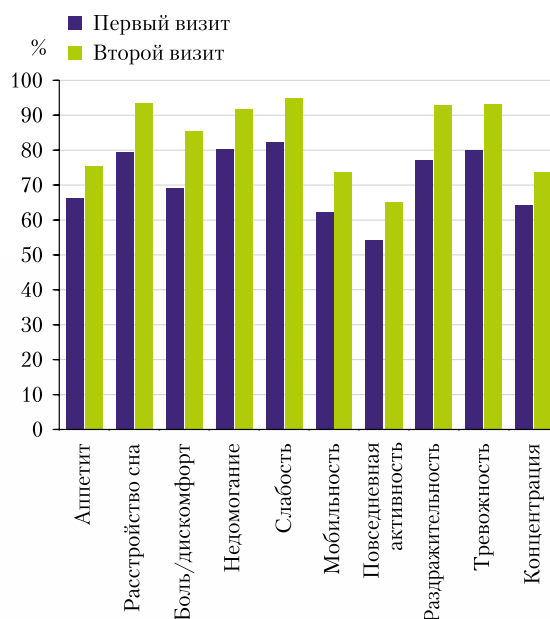


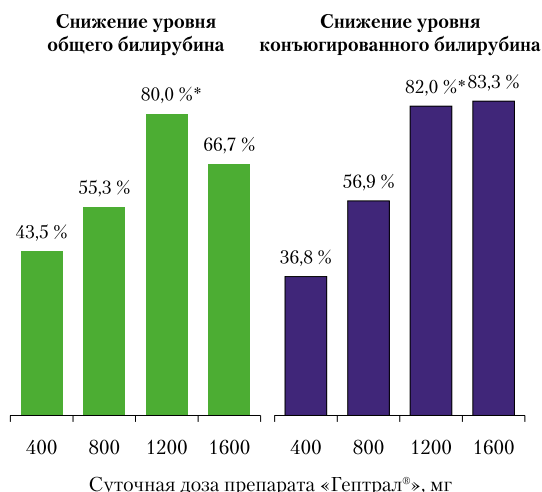
Рисунок 1. Доля пациентов с уменьшением общих симптомов холестаза

$(12,4 \pm 2,5)$  мм (норма – 6–12 мм). Через 2 мес. уменьшение диаметра портальной вены наблюдалось у 82,5% (80/97) пациентов, у 52,6% (51/97) достигнута нормализация размеров.

##### Приверженность пациентов к лечению

280 (73,9%) пациентов придерживались лечения адеметионином (никогда не пропускали прием адеметионина).





\*Различия с показателями для суточных доз «Гептрала®» 400 и 800 мг статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

**Рисунок 2.** Доля пациентов со снижением уровней общего и конъюгированного билирубина на 50 % и более через 2 мес терапии

*Режим лечения и связь с клиническим ответом*

Медиана средней суточной дозы составила 400 мг для инъекции адеметионина и 800 мг – для таблеток адеметионина. Снижение интенсивности симптома «утомляемость» через 2 нед. было значимо большим у пациентов, которые получали среднюю суточную дозу 800 мг по сравнению с пациентами, которые получали среднюю суточную дозу 400 мг. После 2 мес. терапии уменьшение уровней ОБ и КБ было значимым при средней суточной дозе 1200 мг (включая инъекции, а затем прием таблеток) (рис. 2).

Средняя продолжительность лечения адеметионином в форме инъекций и таблеток составила 16,7 и 49,3 дня соответственно. Наиболее частыми сопутствующими адеметионину препаратами были препараты желчных кислот,

преимущественно урсодезоксихолевая кислота, назначенная 40% (157) пациентам. Адеметионин в качестве монотерапии применяли у 35,7% (143) пациентов с ВПХ. Средний период пребывания в стационаре исходно составлял 2,8 дня по сравнению с 8,2 днями через 2 мес., в то время как среднее количество визитов к врачу увеличилось с исходных 1,4 до 2,9 через 2 мес. Доля пациентов, принимающих сопутствующие препараты, снизилась с 50,1% (201) до 24,2% (97) после начала применения адеметионина.

Снижение интенсивности симптома «диспепсия» при ВПХ через 2 нед. было значимо большим ( $p=0,034$ ) у пациентов, получавших адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию адеметионином. Однако через 2 мес. снижение интенсивности этого симптома было значительно ( $p=0,0006$ ) выше у пациентов, получавших монотерапию адеметионином, по сравнению с подгруппой пациентов, получавших адеметио-

нин и урсодезоксихолевую кислоту.

### Переносимость

Во время проведения исследования адеметионин хорошо переносился пациентами. Из 447 включенных пациентов всего было сообщено о 13 ПЯ у 3 (0,7%) пациентов: 2 пациента выбыли из исследования и 1 пациент умер. У одного пациента сообщалось о развитии несерьезных ПЯ (повышенный мышечный тонус, беспокойство и психомоторное возбуждение), расцененных как «вероятно, связано» с применением адеметионина. Серьезные ПЯ зарегистрированы у 2 (0,4%) пациентов. У одного пациента, который умер во время исследования, развилось кровотечение из варикозных вен пищевода, кровотечение в месте инъекции, коагулопатия и ДВС-синдром. Врач посчитал, что причиной данных явлений явилась декомпенсация цирроза печени, и он не связал их с приемом адеметионина. У другого пациента, выбывшего из исследования, развились серьезные ПЯ (желудочно-кишеч-

**Таблица 5.** Доля пациентов с улучшением результатов ультразвукового исследования среди пациентов, которые имели показатели выше нормального диапазона при визите включения (ГПА)

Показатель	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес.)
Уменьшение передне-заднего размера правой доли печени	82,1% (87/106)	92,6% (138/149)
Нормализация передне-заднего размера правой доли печени	2,8% (3/106)	13,4% (20/149)
Уменьшение диаметра портальной вены	56,3% (40/71)	82,5% (80/97)
Нормализация диаметра портальной вены	15,5% (11/71)	52,6% (51/97)

*Примечание.* Указана доля пациентов с улучшением результатов ультразвукового исследования относительно количества пациентов с наличием данных на визите включения и визите наблюдения.

ные расстройства: боли в животе, рвота, тошнота, метеоризм, острый панкреатит), эти явления расценены врачом как несвязанные с адеметионином. В качестве альтернативной этиологии явлений указывалось потребление алкоголя.

### Обсуждение

Холестаз – основной признак многих вариантов поражения печени. ВПХ является проявлением нарушенной экскреции желчи через гепатобилиарную систему вследствие одного или более патологических процессов в печени. Адеметионин показан для лечения ВПХ.

Данное исследование проведено у пациентов с ВПХ, которым назначали адеметионин в рутинной клинической практике. Из 447 пациентов, включенных в исследование, было 43% женщин и 57% мужчин. Причинами ВПХ указывались в порядке снижения частоты: хронический гепатит различной этиологии (вирусный, токсический), цирроз печени, токсический гепатит и стеатоз.

Утомляемость, зуд и желтуха являются наиболее значимыми симптомами холестатического заболевания печени. Утомляемость зарегистрирована у 60–85% пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) [7]. Зуд, как правило, был ассоциирован с холестазом, его маркером служат повышенная активность ЩФ печени и концентрации желчных кислот в плазме крови. В одном из опубликованных исследований зуд отмечен у 55 и 56% пациентов с ПБЦ, включенных в каждую из двух групп клинического изучения урсодезоксихолевой кислоты [6]. Желтуха является характерным симптомом холестаза.

Данное исследование описывает связь применения адеметионина с уменьшением и исчезновением симптомов ВПХ. Клиническое уменьшение симптомов холестаза наблюдали у более 80% пациентов через 2 нед.

и у 94–96% пациентов через 2 мес. лечения. У большинства пациентов через 2 мес. лечения зафиксировано исчезновение симптомов холестаза, особенно желтушности кожи и/или слизистых оболочек. Лечение адеметионином также ассоциировалось со значительным снижением сывороточных уровней показателей ВПХ (АСТ, ОБ, КБ, АЛТ и ГГТ) приблизительно через 2 мес. Большинство пациентов к концу периода наблюдения достигали нормализации биохимических показателей. Снижение уровня биохимических показателей (ОБ, КБ, АЛТ и АСТ) в два раза наблюдали почти у половины пациентов, а 30% снижение других показателей (ЩФ и ГГТ) – у 86,7% пациентов.

Наши результаты согласуются с данными исследований, выполненных М. Frezza и соавт. (1990) [5] и Di T. Perri и соавт. (1999) [3], которые пришли к выводу о том, что как краткосрочное, так и долгосрочное применение адеметионина улучшает клинические и биохимические параметры и имеет позитивную динамику показателя качества жизни при хронических заболеваниях печени.

Данное исследование продемонстрировало несколько интересных результатов, а именно: влияние разных схем лечения, средней суточной дозы и путей введения препарата адеметионина на симптомы ВПХ и динамику биохимических показателей (монотерапия и комбинированная терапия). Комбинированная терапия адеметионином с урсодезоксихолевой кислотой продемонстрировала снижение интенсивности симптома «диспепсия», ассоциированного с ВПХ, по сравнению с лечением одним адеметионином или адеметионином в комбинации с другими препаратами в течение первых двух недель лечения. Однако к концу периода наблюдения монотерапия адеметионином продемонстрировала более

выраженное снижение интенсивности симптома «диспепсия». Комбинированная терапия адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой продемонстрировала снижение интенсивности симптома «утомляемость» по сравнению с другими режимами лечения. Монотерапия адеметионином была ассоциирована со снижением уровня АСТ через 2 нед. лечения, а также со снижением интенсивности диспепсии и уровня сывороточной ЩФ к концу периода наблюдения. Как показали результаты лечения, режим лечения не коррелировал с другими симптомами ВПХ.

Отмечено относительное уменьшение размера правой доли печени и диаметра портальной вены через 2 нед. и 2 мес. У пациентов, получивших курс лечения адеметионином, нормализация диаметра портальной вены в конце периода наблюдения была более выраженной, чем нормализация размера правой доли печени. После начала лечения отмечено больше визитов к врачу, что, вероятно, объясняется тем, что пациенты были выписаны из стационара и обращались за амбулаторной помощью.

Медиана средней суточной дозы составила 400 мг для инъекции и 800 мг для таблеток, что соответствует утвержденной инструкции по медицинскому применению адеметионина. Отмечено более быстрое снижение тяжести симптомов «диспепсия» и «утомляемость» через 2 нед. у пациентов, получавших инъекции и таблетки адеметионина одновременно. Анализ средней суточной дозы в подгруппах выявил, что снижение интенсивности симптома «утомляемость» через 2 нед. было большим у пациентов, которым назначали среднюю суточную дозу 800 мг, по сравнению с пациентами, которым назначали среднюю суточную дозу 400 мг. После 2 мес. лечения снижение уровней ОБ и КБ было значимым при средней суточной дозе 1200 мг.





# Адеметионин Гептрал

Одна жизнь — одна печень



Возможность увидеть и почувствовать улучшение



У каждой печени  
есть своя история

578 друзей в  
социальных сетях

12 вечеринок в месяц

5 часов сна в сутки

Одна печень



Международное непатентованное название Адеметионин

Лекарственная форма Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 400 мг в комплекте с растворителем

Показания к применению

- внутрипеченочный холестаз при циррозах печени и циррозе печени
- внутрипеченочный холестаз у беременных в III триместре
- депрессивный синдром

Способ применения и дозы Лечение может быть начато с парентерального введения препарата (внутривенно медленно или внутримышечно) с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток.

Лиофилизированный порошок растворяют в специальном растворителе непосредственно перед применением. Неиспользованный остаток выбросить.

Гептрал не следует смешивать с щелочными растворами, или с растворами, содержащими ионы кальция. Не следует применять порошок в случае изменения его цвета от первоначального от белого до желтоватого (вследствие повреждения флакона или нагрева). Внутривенное введение проводят очень медленно.

Взрослым Начальная терапия (парентеральное введение): 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно или из расчета 5-12 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной терапии — 15-20 дней при лечении депрессивного синдрома, 14 дней — для других показаний.

При проведении начальной терапии Гептралом в форме таблеток (пероральный прием): 800 мг (2 таблетки) в сутки или из расчета 10-25 мг/кг/сутки. Суточная доза не должна превышать 1600 мг. Поддерживающая терапия: 2 — 3 таблетки в сутки, внутрь (800 — 1600 мг/сутки). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Пациенты пожилого возраста. Лечение рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы, принимая во внимание снижение печеночной, почечной или сердечной функций, наличие сопутствующих патологических состояний и применение других лекарственных средств.

Побочные действия Не всегда для развившихся побочных явлений было возможно установить причинную связь с препаратом.

Часто

- тошнота, боли в животе, диарея
- частота не установлена
- инфекции мочевыводящих путей
- спутанность сознания, бессонница
- головокружение, головная боль, парестезии
- кардиоваскулярные расстройства
- «приливы», поверхностный флебит
- тошнота, рвота, сухость во рту, заложенность, желудочно-кишечные расстройства, боль в животе, диспепсия, метеоризм (вздутие живота), желудочно-кишечная боль, диарея, желудочно-кишечное кровотечение
- печеночная колика, цирроз печени
- пиридриоз, зуд, кожная сыпь
- артралгии, мышечные судороги
- астения, озноб, гриппоподобные симптомы, недомогание, периферические отеки, гипертермия
- Постмаркетинговые сообщения (при практическом применении)
- реакции в месте введения (очень редко: некроз кожи в месте введения), отек Квинке, аллергические кожные реакции (такие как, сыпь, зуд, крапивница, эритема)
- гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции (гиперемия, одышка, бронхоспазм, боль в спине, дискомфорт в груди, изменения артериального давления (гипотензия, гипертензия) или изменения частоты пульса (тахикардия, брадикардия))
- отек гортани
- тревожность

Противопоказания - повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата  
- пациенты с генетическим дефектом, влияющим на метаболизм метионина, или/или гомоцистеинурией и/или гиперомоцистеинемией (например, дефицитом фермента цистадон бета-синтетазы, дефицитом

метаболизма витамина B<sub>12</sub>)

Лекарственные взаимодействия Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Следует с осторожностью применять Гептрал одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан.

Особые указания Внутривенное введение проводят очень медленно.

Недостаточность витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты может привести к уменьшению концентраций адеметионина, поэтому пациентам группы риска (анемия, печеночная недостаточность, беременность или потенциал для недостатка витаминов из-за других болезней или предпочтений в еде, таких как строгие вегетарианцы) необходимо проводить ежегодные анализы крови, чтобы проверить плазменные уровни. Если недостаточность обнаружена, лечение витамином B<sub>12</sub> и фолиевой кислотой рекомендуется одновременно с применением адеметионина.

Гептрал не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были получены сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию при лечении адеметионином.

Пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время терапии Гептралом симптомы их заболевания (депрессии) не проходят или ухудшаются. Пациенты с депрессией нуждаются в тщательном наблюдении и постоянной психиатрической помощи при лечении адеметионином с целью контроля эффективности лечения.

Печеночная недостаточность Коррекция дозы не требуется. Следует контролировать уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией.

Почечная недостаточность Гептрал применять с осторожностью.

Применение в педиатрии Безопасность и эффективность применения Гептрала (адеметионина) у детей до 18 лет не установлены.

Беременность и период лактации Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Гептрал применяют в I и II триместрах беременности только в случае крайней необходимости.

В период лактации Гептрал применяется только если польза от его применения превышает риск для младенца.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Может возникнуть головокружение. Не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами до полного исчезновения симптомов, которые могут появляться на скорость реакции при указанных видах деятельности.

Отпуск из аптек По рецепту

Производитель Фамар Лейт, Франция

Владелец регистрационного удостоверения Abbott Лаборатории С.А., Швейцария

Упаковщик и ответственный за выпуск серии

Abbott S.p.A., Италия

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство Abbott Лаборатории С.А. в Республике Казахстан

г. Алматы, пр. Достык 117/6, БЦ Хан Тенгри 2

тел.: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644

эл. почта: pv.kazakhstan@abbott.com

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата

Вы можете в представительство компании

Тел.: +7 (727) 2447544

РК-ПС-5 № 014448 от 25.08.2009 г.

Разрешение

№ 4496 от 17.01.2014

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании производителя Abbott Лаборатории С.А. в г. Алматы

050059, пр. Достык 117/6, бизнес центр «Хан Тенгри 2»

Тел.: +7(727) 244-75-44 факс: +7 727 244-76-44

www.abbott.com

**Abbott**  
A Promise for Life

Лечение адеметионином снижало необходимость применения сопутствующих препаратов, то есть препаратов желчных кислот, приблизительно с 50 до 24%.

В данном исследовании уровень побочных явлений был довольно низким (0,7%). Получены данные о 13 ПЯ у 3 пациентов: у 1 пациента, выбывшего из исследования, были зарегистрированы несерьезные ПЯ, вероятно, связанные с приемом адеметионина; у 2 (0,4%) пациентов было зафиксировано развитие серьезных ПЯ, не связанных с приемом препарата (1 пациент выбыл из исследования, 1 – умер; прием алкоголя и основное заболевание печени указывались как вероятная причина серьезных ПЯ соответственно).

По данным наблюдения, адеметионин при применении в утвержденной дозе снижал сыровоточные уровни АСТ, АЛТ, КБ, ОБ и ГГТ наряду с уменьшением или даже исчезновением симптомов холестаза. Пациенты были в высшей степени привержены лечению. Эти результаты согласуются с эффективностью и переносимостью адеметионина в рутинной клинической практике в Украине.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Одним из них является то, что проведенное исследование носило наблюдательный характер, в результате были собраны только те данные, которые были доступны в рутинной клинической практике. Таким образом, могли быть устранены не все источники систематической ошибки. К тому же сбор информации о возможных вмешивающихся факторах не проводился в рутинном порядке, так же, как и статистические тесты для контроля вмешивающихся факторов. Более того, некоторые из основных заболеваний печени могут иметь нарастающее и убывающее клиническое течение, нельзя исключить возможность того, что данные наблюдения обусловлены естественным течением заболеваний. Хотя исследование описывает некоторые интересные наблюдения, требующие дальнейшего изучения, прямая причинно-следственная связь между лечением и наблюдаемыми клиническими и биохимическими результатами не может быть установлена. Предположительно, лечение адеме-

тионином привело в результате к переводу пациентов со стационарного лечения на амбулаторное наблюдение.

Данное исследование представляет собой первый анализ данных о пациентах с ВПХ, получавших курс лечения с применением адеметионина в рутинной клинической практике в Украине.

## Благодарности

Спонсором данного исследования была компания «Абботт», которая принимала участие в разработке дизайна и проведении исследования; сотрудничестве с Центром медико-фармацевтической информации «Медикал Дата Менеджмент» и биостатистиком Павлом Бабиным в подготовке статистического анализа данных. Статья была подготовлена при помощи профессионального составителя медицинских текстов Sneha Raul (Sciformix Technologies Private Limited, Mumbai, India) при финансовой поддержке «Абботт».

Автор статьи выражает благодарность всем исследователям, внесшим свой вклад в сбор данных.

## Список литературы

1. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57(5). – P.1097–1109.
2. Cantoni G.L. S-adenosylmethionine: a new intermediate formed enzymatically from L-methionine and adenosine tri-phosphate // J. Biol. Chem. – 1953. – Vol. 204(1). – P.403–416.
3. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A Multicentre Study // Gastroenterol. Int. – 1999. – Vol. (12)2. – P.62–68.
4. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial // Curr. Ther. Res. – 1999. – Vol. 60(6). – P.335–348.
5. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-adenosyl-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind placebo controlled study // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99(1). – P.211–215.
6. Jones A.E., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis // Hepatology. – 1999. – Vol. 29(4). – P.1003–1006.
7. Kumar D., Tandon R.K. Fatigue in cholestatic liver disease – a perplexing symptom // Postgrad. Med. J. – 2002. – Vol. 78(921). – P.404–407.
8. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease // Drug Invest. – 1992. – Vol. 4(suppl. 4). – P.90–100.
9. Mato J.M., Alvarez L., Ortiz P., Pajares M.A. S-Adenosylmethionine Synthesis: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // Ther. – 1997. – Vol. 73(3). – P.265–280.
10. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30(6). – P.1081–1089.
11. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86(1). – P.14–24.



# Эффективность и безопасность энтекавира плюс комплекса карнитина (Godex®) в сравнении с энтекавиром в виде монотерапии в лечении пациентов с повышенными уровнями АЛТ при хроническом гепатите В: рандомизированное, многоцентровое открытого типа исследование. Исследование GOAL

Dae Won Jun<sup>1</sup>, Byung Ik Kim<sup>2</sup>, Yong Kyun Cho<sup>2</sup>, Hong Ju Kim<sup>2</sup>, Young Oh Kwon<sup>3</sup>, Soo Young Park<sup>3</sup>, Sang Young Han<sup>4</sup>, Yang Hyun Baek<sup>4</sup>, Yong Jin Jung<sup>5</sup>, Hwi Young Kim<sup>5</sup>, Won Kim<sup>5</sup>, Jeong Heo<sup>6</sup>, Hyun Young Woo<sup>6</sup>, Seong Gyu Hwang<sup>7</sup>, Kyu Sung Rim<sup>7</sup>, Jong Young Choi<sup>8</sup>, Si Hyun Bae<sup>8</sup>, Young Sang Lee<sup>9</sup>, Young Suck Lim<sup>9</sup>, Jae Youn Cheong<sup>10</sup>, Sung Won Cho<sup>10</sup>, Byung Seok Lee<sup>11</sup>, Seok Hyun Kim<sup>11</sup>, Joo Hyun Sohn<sup>12</sup>, Tae Yeob Kim<sup>12</sup>, Yong Han Paik<sup>13</sup>, Ja Kyung Kim<sup>13</sup>, Kwan Sik Lee<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Отделение внутренней медицины, Университет Hanyang факультет медицины, Сеул, Корея;

<sup>2</sup>Отделение внутренней медицины, медицинский центр Kangbuk Samsung, Университет Sungkyunkwan факультет медицины, Сеул, Корея;

<sup>3</sup>Отделение внутренней медицины, Kyungpook National University Hospital, Государственный университет Kyungpook, Daegu, Корея;

<sup>4</sup>Отделение внутренней медицины, Больница при Университете Dong-A, Университет Dong-A факультет медицины, Busan, Корея;

<sup>5</sup>Отделение внутренней медицины, Медицинский центр SMG-SNU Boramae, Государственный медицинский университет Сеула, Сеул, Корея;

<sup>6</sup>Отделение внутренней медицины, Больница при Государственном университете Pusan, Busan, Корея;

<sup>7</sup>Отделение внутренней медицины, Медицинский центр CHA Bundang, Медицинский университет CHA, Seongnam, Корея;

<sup>8</sup>Отделение внутренней медицины, Больница святой Марии, Сеул, Корейский католический университет, факультет медицины, Сеул, Корея;

<sup>9</sup>Отделение внутренней медицины, Медицинский центр Asan, Университет Ulsan, факультет медицины, Сеул, Корея;

<sup>10</sup>Отделение внутренней медицины, Больница при университете Ajou, Университет Ajou, факультет медицины, Suwon, Корея;

<sup>11</sup>Отделение внутренней медицины, Государственный университет Chungnam, факультет медицины, Daejeon, Корея;

<sup>12</sup>Отделение внутренней медицины, Больница при университете Hanyang Guri, Университет Hanyang факультет медицины, Guri, Корея;

<sup>13</sup>Отделение внутренней медицины, Больница Gangnam Severance, Университет Yonsei факультет медицины, Корея

## Цель/задача исследования

Комплекс витаминов и карнитина (Godex®) широко используется для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени и сопутствующим повышением активности печеночных ферментов в Южной Корее. Задача данного исследования показать эффективность и безопасность комбинации энтекавира и карнитина в нормализации уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с хроническим гепатитом В (CHB).

## Методы

130 пациентов с CHB, ранее не получавших лечение, были за-

числены из 13 участков. Пациенты методом случайного выбора были распределены в группы, первая из которых получала энтекавир в виде монотерапии, а вторая – комбинацию энтекавира и карнитина. Первичной конечной точкой исследования являлась нормализация уровней АЛТ к концу 12 месяца лечения.

## Результаты

Из 130 пациентов 119 полностью завершили исследование. Нормализация уровней АЛТ к концу 3 месяца лечения составила 58,9% для группы монотерапии и 95,2% для группы комбинированной терапии ( $P<0,0001$ ). Показатели нормализации АЛТ к

концу 12 месяца лечения составили 85,7% для группы монотерапии и 100% для группы комбинированной терапии ( $P=0,0019$ ). Показатель менее HBV ДНК 300 копий/мл к концу 12 месяца не показал статистической значимости ( $P=0,5318$ ) и составил 75,9% для группы монотерапии и 70,7% для группы комбинированной терапии. Количественное определение уровня HBsAg не показало различий между группами монотерапии и комбинированной терапии к концу 12 месяца лечения. Изменения значений ELISPOT для оценки секреции INF-γ, опосредованной HBsAg, показали тенденцию к увеличению с комбинированной терапией, в сравнении с монотерапией.

### Заключение

Показатель нормализации АЛТ был выше в группе, получающей комбинацию энтекавира и карнитина, в сравнении с группой, получающей только один энтекавир, у пациентов с СНВ. Скорость нормализации уровней АЛТ в группе, получающей комбинированную терапию, была также значительно выше. Комплекс карнитина и энтекавира не оказал влияния на показатель нормализации HBV ДНК и уровней HBV-ДНК в сыворотке крови. (Clin Mol Hepatol 2013;19:165–172)

### Сокращения

АЛТ – аланин аминотрансфераза; АСТ – аспартата минотрансфераза; СНВ – хронический гепатит В; INF-γ – интерферон-γ; РВМС – мононуклеарные клетки периферической крови; SFC – образующие ореол клетки.

### Вступление

Хронический гепатит В (ХГВ) является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в Южной Корее и заболеванием, которым страдает более 3 млрд людей во всем мире. В последнее время значительное улучшение было достигнуто в лечении ХГВ благодаря появлению различных противовирусных препаратов. Согласно клиническому испытанию III фазы, направленному на сравнение эффекта ламивудина у HBeAg-положительных больных хроническим гепатитом В продолжительностью 12 месяцев. Энтекавир показал преимущество в сравнении с ламивудином по параметрам снижения ВГВ-ДНК в сыворотке, показателю необнаружимой ДНК HBV (менее 300 копий/мл) и степени нормализации аланин аминотрансферазы (АЛТ) [1]. Эффект препаратов для лечения гепатита В значительно улучшился благодаря недавнему открытию энтекавира, но частота отсутствия ответа уровней сывороточной АЛТ даже после 12-месячного курса лечения и частота частичного вирусологического ответа составляет только 20–30% случаев [2].

Препарат Godex®, представляющий собой комплекс карнитина и витаминов, применяется у пациентов с различными заболеваниями печени, понижающим уровни печеночных ферментов. Среди большинства ранее проведенных исследований, в одном клиническом испытании с комплексом карнитина сообщается, что степень нормализации повышенных уровней АЛТ при хроническом заболевании печени с комплексом карнитина составила 86% [3]. Карнитин показал благотворное влияние на различные заболевания печени. Противостоящий эффект карнитина в отношении алкогольной жировой болезни печени хорошо задокументирован [4]. Пищевые добавки с L-карнитином значительно улучшают стеатоз, легкой формы воспаления, повышенные уровни аланинаминотрансферазы в плазме и фактор некроза опухоли альфа [5]. Однако точный механизм, с помощью которого карнитин влияет на стеатоз, остается неясным. Эллиотт и соавт. предполагают, что одним из механизмов является вовлечение клеток Купфера, оседлых макрофагов печени [6].

Карнитин и его ацилпроизводные могут модулировать синтез эйкозаноидов перитонеальными макрофагами, и снижать их реакцию на хемотаксические стимулы [6]. Комплекс карнитина и витаминов снижает уровни АЛТ, АСТ (аспартат-аминотрансфераза) и билирубина в сыворотке крови при неалкогольной жировой болезни печени [4]. Карнитин транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии и вызывает бета-окисление, что способствует снижению внутрипеченочный жировой массы и воспаления неалкогольной жировой болезни печени [7, 8]. Кроме того, дополнительное введение карнитина пациентам с хроническим гепатитом С, как сообщается, не только уменьшает симптомы, но и снижает частоту гематологической



патологии, вызванной лечением интерфероном [9–11]. Известно, что прием карнитина влияет на активацию лимфоцитов [12]. Кроме того, карнитин регулирует выработку простагландина E1 и E2 для контроля функции лимфоцитов [12]. Карнитин оказывает разностороннее действие на различные заболевания печени через окисление жирных кислот, модуляции иммунной системы и митохондриального биосинтеза и т.д. [4–6]. Тем не менее, прием добавок карнитина при хроническом гепатите В не был изучен.

Задача данного исследования оценить действие, направленное на улучшение воспаления печени, когда препарат Godex® принимают в комбинации у пациентов с повышенными уровнями АЛТ при ХГВ, проходящим курс терапии анти-вирусными препаратами, а также изучить клиническую безопасность комплекса карнитина.

### Пациенты и методы

#### Пациенты

Пациентами данного исследования являются больные гепатитом, у которых уровни АЛТ выше или равны 80 Ед./л, но уровни АЛТ равны или ниже в 10 раз верхнего предела нормы, и которые не получали ранее противовирусной терапии. В частности, в исследование были включены пациенты с ВГВ >105 копий/мл с положительным HBeAg и пациенты с ВГВ >104 копии/мл с отрицательным HBeAg. Из исследования были исключены пациенты с острым гепатитом А и хроническим гепатитом С. Также из исследования исключены пациенты с циррозом печени, пациенты, перенесшие печеночную кому, с историей кровоте-



чений из варикозно-расширенных вен пищевода, спонтанным бактериальным перитонитом и некомпенсированным циррозом печени с показателем по шкале Чайлда-Пью >10. Кроме того, пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой и злокачественными опухолями в других органах, пациентов с уровнями креатинина в 1,5 раза выше верхних границ нормы, пациенты, получавшие иммунодепрессанты за 6 месяцев до включения в исследование, и пациенты с серьезными заболеваниями, способными повлиять на результаты исследования, помимо заболеваний печени (например, неконтролируемый сахарный диабет, алкоголизм и злокачественные опухоли и т.д.) также были исключены из исследования.

#### Стратифицированная рандомизация

Пациентов распределяли в соотношении один к одному в группы, первая из которых получала энтекавир в виде монотерапии, а вторая группа получала комбинированную терапию с энтекавиrom плюс комплекс карнитина (Godex®, Сеул, Celltrion pharm). После передачи центральным исследовательским центром рандомизированных групп организациям, проводящим исследование, рандомизация проводилась путем стратификации группы в соответствии с наличием HBeAg, проверяя, является ли HBeAg положительным или отрицательным на момент скрининга. В исследовании была задействована компьютерная программа, генерирующая список случайных чисел. Во-первых, с момента генерации случайных чисел, установленных как затравочное значение, создаются два случайных числа и затем используются в качестве затравочного значения для создания случайных чисел для двух групп с положительным и отрицательным HBeAg. Используются оба размера блоков из четырех и шести чисел. Достаточные случайные числа генерируются в каждом слое. В каждом блоке малые числа были присвоены комбинированной терапии с энтекавиrom плюс комплекс карнитина (испытываемая группа) и

большие числа были присвоены группе, получающей энтекавир в виде монотерапии (контрольная группа), в зависимости от размера случайных чисел. В таблице рандомизации пациентов распределяли на группы в зависимости от типа HBeAg, в порядке зачисления пациентов в исследование. Пациентов методом случайного выбора разделяли на группы, получающие монотерапию и комбинированную терапию. Пациенты получали энтекавир (0,5 мг) и энтекавир плюс комплекс карнитина (2 капсулы/три раза в день, в общей сложности 2472 мг/сутки, перорально) в группе монотерапии и группе комбинированной терапии, продолжительностью 12 месяцев.

#### Лабораторные анализы и регулярность проведения

До начала лечения и спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения проводили измерения уровней АЛТ, АСТ, билирубина и HBV-DNA PCR, HBsAg, HBsAb, HBeAg, и HBeAb. Ультразвуковое исследование брюшной полости и AFP проводили каждые шесть месяцев. HBV ДНК измеряли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в центральной лаборатории на аппарате COBAS TaqMan (Roche Diagnostics, Мангейм, Германия) с пределом обнаружения 20 МЕ/мл. Количественное определение HBsAg проводилось в центральной лаборатории на аппарате для иммунологического анализа ARCHITECT HBsAg QT (Abbott Diagnostics, Висбаден, Германия). Количественное определение HBsAg проводилось каждые 3 месяца в течение всего периода наблюдения.

#### Тест на определение выработки интерферона-γ лимфоцитами

Тест на основе определения гамма-интерферона в плазме по методике ELISPOT (ферментно-опосредованный иммуносорбентный ореол) проводился с целью оценки способности выработки лейкоцитарного интерферона-гамма, стимулированной HBsAg. Образцы крови перевозили в центральную лабораторию в течение 2 дней после забора крови на анализ. Мононуклеар-

ные клетки периферической крови (PBMC) отделяли для последующего хранения в резервуаре с жидким азотом. Затем осуществляли посев 100 мкл клеточной суспензии в 5-луночные чашки и добавляли 1 мкл капсидного и поверхностного белка в разведении от 1 до 9. В качестве положительной контрольной группы, добавляли mAb CD3-2 до тех пор, пока его максимальная концентрация не достигала 100 мкг/мл и затем культивировали в инкубаторе с атмосферой 5% CO<sub>2</sub> при температуре 37°C в течение 12–48 часов. Взвесь клеток удаляли и промывали пятикратно с использованием PBS. Реактив для обнаружения (mAb 7-B6-1) добавляли в соотношении 200 к 1 в PBS, содержащим 10% FBS, а другую порцию 100 мкл добавляли в каждую лунку. Снова инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем еще раз промывали пять раз, используя PBS. Далее фильтровали через фильтр с размером пор 0,45 мкм и помещали 100 мкл раствора субстрата (BCIP/NBT-plus) для проявления в течение 15 минут. Отмытую и высушенную при комнатной температуре клеточную взвесь анализировали с использованием планшет-ридера ELISpot reader (AELVIS, Германия).

#### Число копий мтДНК в периферической крови

Мы собирали по 5 мл периферической венозной крови до и после приема каждого препарата в пробирки с EDTA и помещали их в морозильник при температуре -80°C. Затем пробирки центрифугировали при комнатной температуре и экстрагировали ДНК из образцов крови. Изменение мтДНК в периферической крови проводилось с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени на аппарате COBAS Ampliprep (Roche, Индианаполис, штат Индиана, США). Образцы изучали на антитела GAPDH и мтДНК и метки на 5'-конце и 3'-конце, каждый с репортером 5-карбоксихлорофлуоресцеином (FAM) и гасителем 6-карбокситетраметил-родамином (TAMRA). Полимеразная цепная реакция (PCR) была проведена для

мтДНК с применением 15 мкл смеси PCR, состоящей из TaqMan Universal PCR Master Mix (ABI, США) 7,5 мкл, праймера Forward (5 мкмоль/мл) 1,5 мкл, праймера Reverse (5 мкмоль/мл) 1,5 мкл, образца (1 мкмоль/мкл) 1,5 мкл, и дистиллированной воды 0,5 мкл, ДНК 2,5 мкл. Измерения с применением системы полимеразной цепной реакции в реальном времени проводили на аппарате ABI 7500 Real-Time PCR System, и амплификацию повторяли сорок раз в следующих условиях: по 2 минуты при температуре 50°C, однократно в течение 10 минут, 15 секунд при температуре 95°, и 1 минуту при температуре 60°. Для количественного анализа числа копий митохондриальной ДНК, применялся метод сравнительного анализа с использованием амплификации глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH).

#### Метод статистического анализа

Поскольку первичной конечной точкой является степень нормализации уровней АЛТ по окончании 12-месячного курса лечения, применяются точный критерий Фишера и критерий хи-квадрата для оценки различия между двумя группами. Но, если существует значимая раз-

ница между демографическими данными и клиническими данными, для коррекции применяется анализ логистической регрессии. Непрерывные переменные (HBsAg титр, HBV ДНК титр, значения ELISPOT и число копий мтДНК в периферической крови) были проанализированы путем применения t-теста или знакового рангового критерия Уилкинсона. Индикаторные переменные (степень нормализации уровней АЛТ и HBV ДНК <300 копий/мл) были проанализированы посредством точного критерия Фишера и критерия хи-квадрата.

#### Результаты Пациенты

В общей сложности 130 пациентов были рандомизированы в данное клиническое испытание. Из этого числа пациентов, шесть пациентов были исключены из анализа по причине выбытия из исследования, двое по причине невозможности наблюдения, один пациент по причине проявления побочных реакций, и двое пациентов по причине несоответствия критериям включения/исключения, и, в конечном итоге, 119 пациентов были зачислены в исследование (рис. 1). Средний возраст пациентов в группах монотерапии и комбинированной терапии

составил 44,9 и 43,0 года, соответственно.

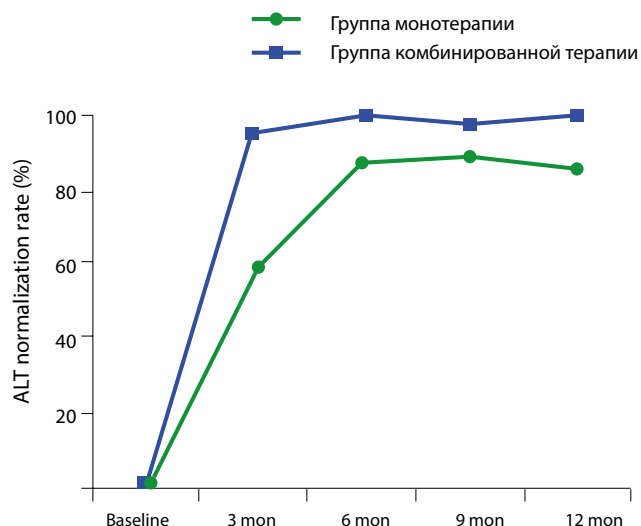
#### Степень нормализации активности аминотрансферазы

Показатели нормализации уровней АЛТ в сыворотке крови у пациентов составили 58,9% и 87,5% через 3 и 6 месяцев терапии в группе монотерапии, и 95,2% и 100% в группе, получающей комбинированную терапию, что показывает более высокие результаты в группе, получающей комбинированное лечение ( $P<0,0001$  в сравнении с  $P=0,0038$ ). Спустя 9 месяцев лечения не наблюдалось выраженного различия между группами, получающими монотерапию и комбинированную терапию ( $P=0,1011$ ). К концу 12 месяца лечения цифры показывали статистически значимое различие между группами в 85,7% и 100% ( $P=0,0019$ ) (рис. 2). По состоянию пороговых значений АЛТ ниже 30 Ед./л для мужчин и 19 Ед./л для женщин, показатели нормализации уровней АЛТ в сыворотке крови спустя 3, 6 и 9 месяцев лечения показали более высокую статистическую значимость в группе, получающей комбинированную терапию. В конце 12 месяца лечения, по окончании испытания, показатели нормализации уровней составили 69,6% в группе монотерапии и 93,7% в группе комби-



Рисунок 1. Схема распределения и рандомизации





**Рисунок 2.** Степень нормализации АЛТ в течение всего периода наблюдения. Показатели нормализации АЛТ в сыворотке крови спустя 3, 6 и 9 месяцев были статистически более высокие в группе, получающей комбинированную терапию, в сравнении с группой монотерапии. АЛТ – активность аланин аминотрансферазы

нированной терапии, что показывает статистически значимую разницу между двумя группами ( $P=0,0006$ ) (табл. 2). По окончании 12-месячного курса лечения средние значения сывороточных уровней АЛТ составили  $25,2 \pm 15,0$  в группе монотерапии и  $13,6 \pm 5,1$  в группе комбинированной терапии, которые несколько ниже в группе, получающей комбинированную терапию ( $P<0,0001$ ). Если до начала лечения уровни АЛТ составляли выше 200 Ед./л, показатели нормализации уровней АЛТ в сыворотке крови к концу 3 месяца лечения составили 53,9% и 88,2% в группах, получающих монотерапию и комбинированную терапию, соответственно ( $P=0,0348$ ). В конце 12 месяца лечения, по окончании испытания, показатели нормализации уровней АЛТ составили 69,2% и 100% в группах, получающих монотерапию и комбинированную терапию, соответственно, что показывает статистически значимое различие между двумя группами ( $P=0,014$ ). Степень нормализации сывороточных уровней

**Таблица 1. Основные характеристики**

	Монотерапия (n=56)	Комбинированная терапия (n=63)	P-значение*
Возраст (лет)	44,9±10,0	43,0±9,8	0,289
Пол (муж/жен)	37:19	40:23	0,769
Положительный HBeAg	49	54	0,776
HBV-ДНК PCR (108 копий/мл)	3,5±3,9	3,5±4,2	0,978
АЛТ (Ед./л)	160,3±74,9	159,4±67,5	0,944
АСТ (Ед./л)	111,3±70,2	118,8±70,3	0,565
Билирубин (мг/дл)	0,98±0,39	0,89±0,31	0,140
Альбумин (мг/дл)	4,22±0,37	4,18±0,41	0,636
Протромбиновое время (INR)	1,05±0,1	1,42±2,05	0,149

$P<0,05$  посредством критерия хи-квадрата и критерия Стьюдента.

АЛТ, аланин аминотрансфераза; АСТ, аспартат аминотрансфераза; INR, международный коэффициент нормализации.

**Таблица 2. Показатель нормализации АЛТ**

	АЛТ <40 Ед./л		P-значение*	АЛТ (ниже предела нормы) мужчины <30 Ед./л, женщины <19 ед./л		P-значение*	АСТ <40 Ед./л		P-значение*
	Монотерапия (n=56)	Комбинированная терапия (n=63)		Монотерапия (n=56)	Комбинированная терапия (n=63)		Монотерапия (n=56)	Комбинированная терапия (n=63)	
До лечения	0 (0/56)	0 (0/63)		0 (0/56)	0 (0/63)		1,8 (1/56)	3,2 (2/63)	
Спустя (3 мес.)	58,9 (33/56)	95,2 (60/63)	<0,0001	25,0 (14/56)	90,5 (57/63)	<0,0001	73,2 (41/56)	79,4 (50/63)	0,4298
Спустя (6 мес.)	87,5 (49/56)	100 (63/63)	0,0038	55,4 (31/56)	95,2 (60/63)	<0,0001	87,5 (47/55)	87,1 (54/62)	0,7964
Спустя (9 мес.)	89,3 (50/56)	96,8 (61/63)	0,1011	64,3 (36/56)	90,5 (57/63)	0,0006	96,4 (53/55)	95 (57/60)	0,7202
Спустя (12 мес.)	85,7 (48/56)	100 (63/63)	0,0019	69,6 (39/56)	93,7 (59/63)	0,0006	92,6 (50/54)	88,9 (51/58)	0,4075

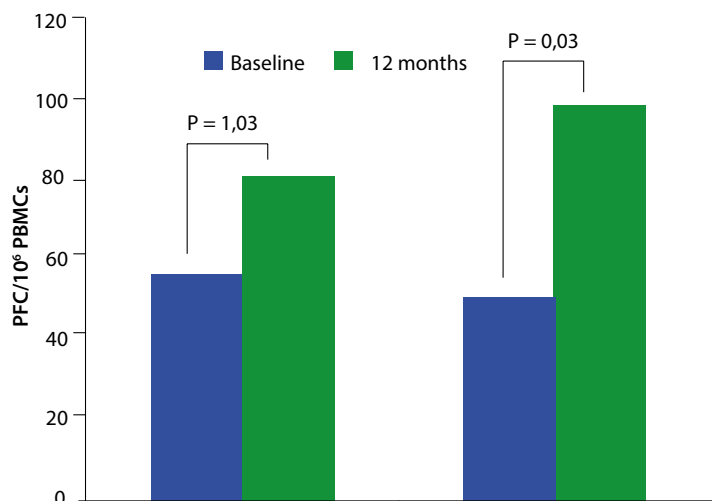
$P<0,05$  посредством критерия хи-квадрата.

АЛТ, аланин аминотрансфераза; АСТ, аспартат аминотрансфераза.

АСТ у пациентов составила 73,2% и 79,4% по окончании 3-месячного и 12-месячного курса лечения для группы, получающей монотерапию, и 92,6% и 88,9% для группы, получающей комбинированную терапию, без выраженного различия между группами.

#### Показатель сероконверсии и конверсии вируса

Показатели нормализации АЛТ и HBV ДНК менее 300 копий/мл спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения составили 43,6%, 50,9%, 69,1%, 75,9% в группе монотерапии и 54,8%, 50,0%, 64,4%, 70,7% в группе комбинированной терапии, соответственно, что указывает на возрастающую тенденцию к исчезновению вируса в сыворотке крови в обеих группах согласно периоду лечения, но без какого-либо различия по показателю конверсии HBV ДНК между двумя группами лечения. Показатели сероклиренса HBeAg на момент прекращения лечения составили 14,3% и 5,6% в группах, получающих монотерапию и комбинированную терапию, соответственно, тогда как показатели сероконверсии HBeAg составили 10,2% и 5,6% в группах, получающих монотерапию и комбинированную терапию, что не показывает разницы между группами лечения. В группе, получающей монотерапию, количественное определение уровня HBsAg показало снижение с 42,810 МЕ/мл до 10,433 МЕ/мл к концу 12 месяца лечения в



**Рисунок 3.** Изменения интерферона-γ во время периода лечения. Активность секреции лейкоцитарного интерферона-γ увеличивается в обеих группах. В группе, получающей комбинированное лечение, наблюдается значительное увеличение к концу 12 месяца лечения в сравнении с показателями до лечения

среднем, тогда как в группе комбинированной терапии количественное определение уровня HBsAg показало снижение с 44,037 МЕ/мл до 8,621 МЕ/мл к концу 12 месяца лечения в среднем, что не имеет различия между двумя группами.

#### Тест на определение выработки интерферона-γ лимфоцитами (тест ELISPOT)

До начала лечения способность секреции лейкоцитарного интерферона-γ, вызванной стимуляцией поверхностного антигена гепатита В, составляла 56,5 SFC/10<sup>6</sup> PBMCs и 50,5 SFC/10<sup>6</sup> PBMCs в группе, получающей монотерапию, и в группе,

получающей комбинированную терапию, соответственно. Но по окончании 12-месячного курса лечения, значения ELISPOT увеличились до 81,3 SFC/10<sup>6</sup> PBMCs и 99,2 SFC/10<sup>6</sup> PBMCs, соответственно. В группе монотерапии не наблюдается статистического различия по показателю способности секреции лейкоцитарного интерферона-γ между показателями до лечения и спустя 12 месяцев после лечения (P=0,131), но в группе комбинированной терапии наблюдается выраженное увеличение такого показателя, в сравнении с начальными показателями и показателями к концу 12 месяца лечения (P=0,030) (рис. 3).

**Таблица 3. Побочные действия**

Симптомы	Число случаев			
	Монотерапия (63)	Комбинированная терапия (67)	Всего (130)	
Побочное действие	22	35	57	0,0467
Возможная связь с лечением				
– Сонливость	1	0	1	0,3006
– Высыпания на коже	0	2	2	0,1670
– Нарушение пищеварения	1	2	3	0,5958
Не связанные с лечением*	20	31	51	0,0901
Серьезные побочные действия	6	3	9	0,2573

P<0,05 посредством критерия хи-квадрата.

\*Недомогание, общая слабость, хронический гастрит, инфекции верхних дыхательных путей и т.д.



### Число копий мтДНК в периферической крови

В начале и к концу лечения число копий митохондриальной ДНК составило 1,298.3 копий/мл и 2,944.1 копий/мл в группе, получающей монотерапию, и 1,437.2 копий/мл и 2,320.8 копий/мл в группе, получающей комбинированную терапию, соответственно, но никакой статистической значимости в этих двух группах выявлено не было ( $P=0,7351$ ).

### Результаты по безопасности

Наиболее часто сообщаемыми побочными действиями, наблюдаемыми во время исследования, были недомогание, высыпания на коже и нарушение пищеварения. В течение 12 месяцев лечения, число побочных действий, зарегистрированных в группе монотерапии и комбинированной терапии, составило 22 и 35, соответственно. Из всех этих случаев только шесть возможно имели отношение к лечению. Нарушение пищеварения, кожная сыпь и сонливость являются наиболее частыми побочными действиями, связанными с приемом препарата. Однако преобладание каждого симптома не имеет статистической значимости (табл. 3). Все остальные побочные действия, как полагают, не связаны с лечением. Такие побочные действия, как недомогание, общая слабость, хронический гастрит и инфекции верхних дыхательных путей не имеют отношения к лечению ( $P=0,2573$ ).

### Обсуждение

В данном исследовании, показатель нормализации АЛТ с Godex® и энтекавиром был значительно выше, в сравнении с группой монотерапии к концу 3, 6 и 12 месяца лечения. Показатель нормализации уровней АЛТ в сыворотке крови был выше и средние значения уровней сывороточной АЛТ ниже в группе пациентов с СНВ, получающей комбинированную терапию. Средний уровень АЛТ к концу 12 месяца лечения составил  $25,1 \pm 15,0$  в группе монотерапии, и  $13,6 \pm 5,1$  в группе комбинированной терапии, что показывает значимую разницу

между двумя группами ( $P<0,0001$ ). Такое различие было более выраженным, когда уровни АЛТ были выше на момент начала лечения. В данном исследовании показатель нормализации АЛТ к концу 12 месяца лечения составлял 85,7% даже в группе, получающей энтекавир в виде монотерапии, что является аналогичным результатом в сравнении с другими исследованиями. Однако, если уровень АЛТ был выше 200 Ед./л на момент лечения, показатель нормализации АЛТ при приеме монотерапии был низкий, составляющий 53,9% и 69,2% к концу 3 и 12 месяца лечения, соответственно. С другой стороны, если уровень АЛТ составлял ниже 200 МЕ/л до лечения, показатель нормализации в группе комбинированной терапии был значительно выше 88,2% и 100% к концу 3 и 12 месяца лечения, соответственно. В нашем исследовании показатель нормализации АЛТ составил около 100% к концу 6 месяца лечения. Это означает, что шестимесячный курс комбинированной терапии более эффективен для пациентов с высокими уровнями АЛТ.

Известно, что применение карнитина влияет на активацию лимфоцитов[12]. Карнитин регулирует выработку простагландина Е1 и Е2, контролируя функции лимфоцитов[12]. Нао и соавт. сообщает, что диета, содержащая карнитин, улучшает функцию лимфоцитов у пациентов с диабетом II типа. 13–14 Основной задачей данного исследования является определение действия препарата Godex® на иммунную реакцию. Известно, что если вирусная концентрация у пациентов с СНВ высокая, возникает «анэргия», которая угнетает функцию Т-клеток [15]. В данном исследовании стимуляция лимфоцитов осуществляется посредством поверхностного антигена вируса гепатита В с целью оценки функции Т-клеток. Количество секреции лейкоцитарного интерферона-γ не имеет выраженных различий между двумя группами к концу 12 месяца лечения. Однако, секреция интерферона-γ значительно снизилась только в группе, получающей комбинированное лечение, в срав-

нении с исходными показателями ( $P=0,030$ ). Такие результаты сопоставимы с результатами, наблюдаемыми в предыдущих исследованиях, в которых сообщается, что применение препарата Godex®, содержащего карнитин, влияет на регуляцию иммунной реакции. Однако по степени сероклиренса и сероконверсии HBeAg к концу 12 месяца лечения не наблюдается статистически значимого различия между группой, получающей монотерапию, и группой, получающей комбинированную терапию. Причина различия между изменениями показателя секреции INF-γ и сероклиренса остается неясной. Это означает, что иммунная реакция не имеет статистической значимости в этих двух группах. Выраженное увеличение секреции INF-γ наблюдалось в группе монотерапии, при сравнении в пределах данной группы, но к концу лечения различия по показателю секреции INF-γ между двумя группами лечения не наблюдалось. Другие исследования с препаратом Godex® в отношении способности регулировать иммунную реакцию также сообщают, что бифенил-диметил-карбоксилат (DDB), содержащийся в препарате Godex®, подавляет производство и активацию вируса гепатита В посредством стимулирования продукции интерферона альфа-16, но согласно данному исследованию не наблюдалось различия по вирусной концентрации в сыворотке крови между группой монотерапии и группой комбинированной терапии. В заключение, комбинированная терапия с энтекавиром и карнитином (Godex®) у пациентов с СНВ может улучшить нормализацию уровней АЛТ, в особенности когда уровень АЛТ составляет более 200 Ед./л до лечения, а также помогает снизить степень воспаления печени.

### Благодарность

Спонсором данного исследования выступила компания Celltrion Pharm.

### Конфликт интересов

Конфликта интересов не зарегистрировано.

Список литературы  
находится в редакции

# Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443



Скрыпник И.Н.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

**В настоящее время распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) существенно увеличилась наряду с ассоциированными с ними сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением. Занимая лидирующие позиции в структуре хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), НАЖДП/ НАСГ требуют увеличения 5-летних затрат здравоохранения на 26% [16, 22].**

Проведенное в России открытое мультицентровое проспективное исследование по изучению распространенности и факторов риска НАЖБП у взрослого городского населения в разных регионах (DIREG\_L\_01903) позволило установить, что распространенность заболевания по стране в целом составила 27% (стеатоз печени – 21,7%, НАСГ – 4,5%, цирроз печени – 0,8%), на юге – 19%, в Сибири – 31,6%. Определены ведущие факторы риска НАСГ – увеличение возраста и наличие метаболического синдрома [14].

В терапевтической практике первичную метаболическую НАЖБП следует рассматривать как предиктор и один из наиболее ранних и специфических маркеров СД 2 типа и атерогенеза у больных с инсулинорези-

стентностью, морбидным или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [2]. Распространенность НАЖБП в нестратифицированной популяции в странах Евросоюза составляет 25–27%, в США – 30%, а частота больных СД 2 типа с НАЖБП – 34–74% [17].

Ведущими патогенетическими механизмами НАСГ в сочетании с СД 2 типа являются нарушения функционального состояния печени, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, дисбаланс липидного обмена, активация перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты, усиление интенсивности метаболической интоксикации и снижение детоксикационной функции печени [24].

Актуальность изучения НАСГ обусловлена также высокой вероятностью трансформации последнего в фиброз и цирроз печени [11].

Учитывая субклиническое течение НАЖБП, в частности неалкогольный стеатоз, только 1% пациентов, обратившихся к терапевту в поликлинике по разным поводам, знали об имеющейся у них НАЖБП, а остальные не подозревали о заболевании [4].

Учитывая увеличение заболеваемости и распространенности НАЖБП и ассоциированных с ней СД 2 типа и ожирения в развитых странах и России [3, 12], эпидемиологические и терапевтические аспекты НАСГ являются актуальными и требуют изучения в Украине, где ранее открытые проспективные исследования не проводили.



Цель работы – проанализировать терапевтические подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и изучить его взаимосвязь с факторами риска.

### Материалы и методы

По инициативе и при спонсорской поддержке компании «Санофи-Авентис» (Франция) в Украине проведено неинтервенционное исследование ATTRACTION по изучению современных подходов к лечению НАСГ и взаимосвязи его с факторами риска (номер исследования DIREG\_L\_04443).

Исследование осуществили врачи общей практики – семейной медицины, терапевты и гастроэнтерологи в 156 центрах Украины в период с марта 2009 г. по февраль 2010 г. с помощью скрининговой программы.

### Цели исследования

Основные:

- установить взаимосвязь НАСГ с факторами риска и заболеваниями;
- оценить факторы, определяющие подход к лечению НАСГ.

Второстепенные:

- изучить другие эпидемиологические данные в популяции пациентов с НАСГ.

Обследовано 2188 амбулаторных и стационарных пациентов с диагнозом НАСГ, которым показана терапия с применением гепатопротекторов и/или которые в момент включения в исследование их получали.

Дизайн исследования – локальный неинтервенционный регистр.

Исследование проведено с полным соблюдением правил GCP, включая письменное согласие пациента.

Период включения пациентов в исследование составлял 4 мес. и предусматривал выполнение скрининговой программы в течение двух визитов к врачу.

### Критерии включения

- амбулаторные и стационарные пациенты;
- возраст от 18 до 80 лет;

- диагноз НАСГ;
- пациентам показана терапия с применением гепатопротекторов, и/или которые в данный момент их принимают;
- подписанная форма информированного согласия.

### Критерии исключения:

- беременность;
- алкогольное поражение печени (поставлен диагноз «алкогольное заболевание печени» или установленное суточное потребление алкоголя в высоких дозах (>40 г для мужчин и >20 г для женщин));
- вирусный гепатит (установленный или предполагаемый);
- аутоиммунный гепатит (установленный или предполагаемый);
- токсические поражения печени (установленные или предполагаемые);
- генетическая патология (установленная или предполагаемая);
- установленное отсутствие патологии печени (здоровые субъекты).

Диагностика НАЖБП основывалась на критериях Dionysus study (2007) с учетом анамнеза заболевания, данных объективного физического обследования, антропометрии, биохимии крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидный спектр), негативных маркеров вирусного гепатита, результатов УЗИ органов брюшной полости.

Разработанная скрининговая программа предусматривала занесение полученных демографических и социальных данных о каждом пациенте в индивидуальную регистрационную карту.

Диагноз НАСГ устанавливали на основании клинических данных, которые сопровождалось превышением активности трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТП, ЩФ относительно нормы не более чем в 3 раза в двух анализах крови.

Учитывали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертен-

зия, нарушение обмена липидов, сахарный диабет). Проводили оценку количества потребляемого алкоголя (пациентов с риском развития алкогольного заболевания печени не включали в исследование). Определяли рост, массу тела, окружность талии.

Во время первого визита анализировали данные объективного осмотра, результаты УЗИ печени, желчного пузыря и желчевыводящей системы, поджелудочной железы и селезенки, в том числе диаметр воротной и селезеночной вены, устанавливали наличие стеатоза/цирроза (пациенты, у которых по данным УЗИ печени/селезенки патологии не выявлено, исключали из дальнейшего исследования). Проводили анализы крови как часть стандартного обследования (активность АЛТ, АСТ, ГГТП, протромбиновое время, уровень глюкозы в крови, концентрация холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), HBsAg, анти-HBeAg, HCV).

В дальнейшем исследовании участвовали только те пациенты, у которых по данным УЗИ были выявлены патологические изменения.

Во время второго визита (через 10–12 нед.) в случае, если все биохимические показатели крови изначально находились в пределах нормы, проводили дополнительные печеночные пробы (ЩФ, билирубин, альбумин, протромбиновое время,  $\gamma$ -глобулин), а в случае отклонений от нормы, повторно определяли активность трансаминаз и ГГТП.

Полученные при обследовании пациентов данные фиксировали в специально разработанных анкетах.

Математико-статистический анализ проведен с помощью параметрических и непараметрических методов с применением прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 9.0. Достоверность различий качественных и количественных признаков анализи-

ровали с помощью t-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%. Использовали также метод дисперсионного анализа ANOVA.

### Результаты и обсуждение

В исследование было включено 2188 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, их средний возраст ( $n=2107$ ) составил ( $51,0 \pm 12,0$ ) года.

Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рис. 1. Так, возрастную группу 18–30 лет составили 104 (4,9%) человека, 31–40 лет – 351 (16,7%), 41–50 лет – 514 (24,4%), 51–60 лет – 688 (32,7%), 61–70 лет – 344 (16,3%), 71–80 лет – 106 (5,0%) пациента.

Максимальное количество больных НАСГ (57,1%) были в возрасте от 41 до 60 лет, то есть принадлежали к трудоспособной категории, что следует учитывать при разработке программ профилактики неинфекционных заболеваний. Полученные данные согласуются с результатами исследования DIREG\_L\_01903, в котором максимальный прирост заболеваемости НАСГ зарегистрирован в возрасте 40–49 лет, а у пациентов старше 50 лет частота заболевания удерживалась на уровне 37,7–39,9% практически стабильно [14].

Среди включенных в обследование было 1042 (47,8%) мужчин и 1136 (52,2%) женщин. Большинство составляли городские жители – 1935 (91,6%).

Пациенты ( $n=2188$ ) распределялись на следующие категории (рис. 2): служащие – 628 (28,7%), пенсионеры – 511 (23,4%), рабочие – 354 (16,2%), частные предприниматели – 252 (11,5%), менеджеры – 149 (6,8%), безработные – 103 (4,7%), безработные по инвалидности – 72 (3,3%), творческие работники – 70 (3,2%), военнослужащие – 24 (1,1%), студенты – 21 (1%).

При объективном обследовании масса тела обследованных пациентов ( $n=2182$ ) составила в среднем ( $88,7 \pm 15,4$ ) кг, а рост ( $n=2180$ ) – ( $171,0 \pm 8,7$ ) см.

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) у 2180 пациентов составил ( $30,4 \pm 5,1$ ) кг/м<sup>2</sup>. Из них ИМТ=15–20 определялся у 39 (1,8%), ИМТ=20–25 – у 231 (10,6%), ИМТ=25–30 – у 780 (35,8%), ИМТ >30 – у 1130 (51,8%) человек (рис. 3).

НАСГ сочетался с ожирением в 87,6% случаев, при этом ИМТ превышал показатель нормы на 10–50%. Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований [1].

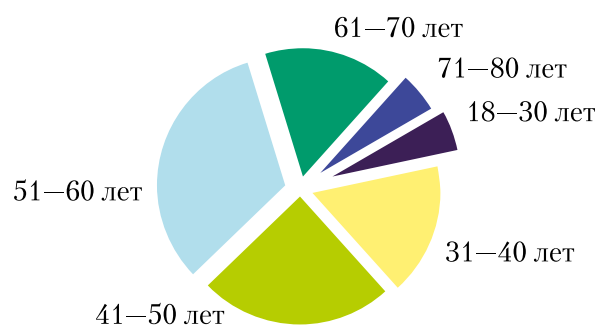


Рисунок 1. Распределение пациентов с НАСГ в зависимости от возраста

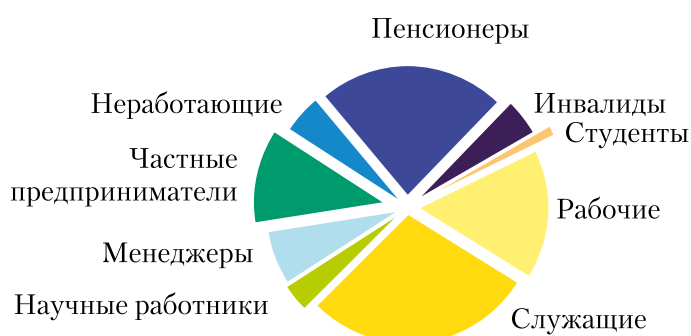


Рисунок 2. Социальная структура больных НАСГ

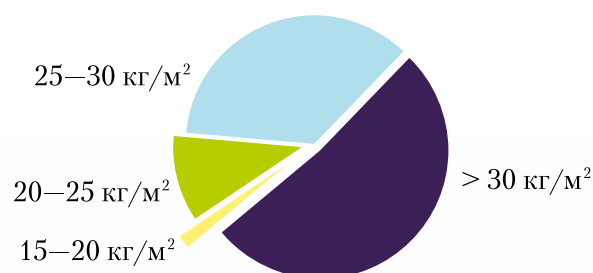


Рисунок 3. Распределение пациентов с НАСГ в зависимости от индекса массы тела

Средний показатель окружности талии ( $n=2104$ ) – ( $94,8 \pm 15,3$ ) см.

Частота пульса ( $n=2162$ ) составляла в среднем ( $77,7 \pm 8,3$ ) уд./мин., АД систолическое ( $n=2175$ ) – ( $137,7 \pm 16,4$ ) мм рт. ст., АД диастолическое – ( $88,5 \pm 10,5$ ) мм рт. ст.

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, за исключением артериальной гипертензии, имели место у 570 (28,9%) больных по

результатам обработки 1971 анкет.

Артериальная гипертензия ранее диагностирована у 1109 (52,9%) пациентов.

Нарушения липидного обмена установлены у 1335 (63,5%) из 1953 больных: повышение уровня триглицеридов – у 611 (31,3%), ЛПНП – у 418 (21,4%), общего холестерина – у 1236 (63,3%), снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови – у 249 (12,7%) пациентов.



Накопление в организме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП, которые являются транспортными формами холестерина и активно участвуют в атерогенезе, обусловлено увеличением титров свободных жирных кислот (СЖК) [22], не обладающих собственной токсичностью, но приводящих к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов [20].

R. Kirsten показал выраженный гиполипидемический эффект «Эссенциале форте Н» (ЭФН) в дозе 2,7 г/сут. у больных СД 2 типа с гиперлипидемией и хорошую переносимость препарата [19]. Так, через 2 мес. лечения отмечено снижение концентрации ХС ЛНП в крови на 17% ( $p=0,0014$ ), ХС – на 16% ( $p=0,0001$ ), триглицеридов – на 9% ( $p=0,007$ ) и повышение уровня ХС ЛПВП на 12% ( $p=0,1146$ ).

Ведущую роль в прогрессировании доброкачественной жировой инфильтрации печени, развитии НАСГ и фиброза печени играет феномен липотоксичности, который развивается при нарушении утилизации глюкозы как основного энергетического субстрата [8]. В качестве ведущих факторов риска НАЖБП у жителей России определены увеличение возраста, метаболический синдром и его компоненты (абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, СД 2 типа, артериальная гипертензия) [14].

Нарушение углеводного об-

мена (СД) на момент включения пациентов в исследование обнаружено у 728 (35,1%) из 2075 больных, из них СД 1 типа – у 67 (9,2%). Длительность СД от 1 до 5 лет установлена у 396 (56,2%), 5–10 лет – у 252 (35,7%), более 10 лет – у 57 (8,1%) пациентов. Большинство пациентов с СД 2 типа страдали этим заболеванием от 1 до 5 лет (231 (53%)), а от 5 до 10 лет – 171 (39,2%).

Различные оперативные вмешательства в анамнезе имели место у 726 (37%) из 1963 больных.

Потеря массы тела за счет резкого голодания отмечена у 73 (7,8%), за счет постепенного снижения веса – у 863 (92,2%) обследованных.

Желудочно-кишечные симптомы зафиксированы у 996 (47,2%) больных, из них дисбиоз кишечника I–II стадии – у 897 (90%), III–IV стадии – у 99 (10%) пациентов. Среди жалоб доминировали общая слабость – у 1304 (61,5%), легкий дискомфорт в животе – у 1594 (75,4%), боль в нижнем квадранте живота – у 452 (21,3%) больных.

Отклонения от нормы обнаружены при пальпации и перкуссии у 1576 (72,4%) больных: гепатомегалия – у 1566 больных, в частности I степени (увеличение размера печени на 1,5–3,0 см) – у 1352 (86,3%), II степени (на 3–5 см) – у 202 (12,9%), III степени (больше 5 см) – у 12 (0,8%).

Во время первого визита установлено, что из 2158 пациентов с НАСГ 1379 (63,9%) уже получали терапию по поводу заболевания.

688 пациентов, не получавших лечения, в качестве причин называли следующие: отсутствие назначения врачом (95,3%), отсутствие эффекта (2,5%), непереносимость (2,1%), финансовые проблемы (0,1%). 1362 из 1379 пациентов получали гепатопротекторы: ЭФН – 764 (56,1%), «Карсил» – 151 (11,1%), «Гепабене» – 139 (10,2%), «Галстена» – 95 (7,0%) и другие (15,6%).

Для лечения НАСГ при первом визите, кроме рекомендаций относительно диеты и оптимизации двигательного режима, 2184 (99,8%) больным (отсутствуют данные о 4 (0,2%) больных) назначены гепатопротекторы: ЭФН – 2088 (95,8%), «Гепабене» – 8 (0,4%), «Галстена» – 3 (0,1%), «Карсил» – 2 (0,1%) и другие – 79 (3,6%). Рекомендуемый срок лечения составлял в среднем  $9,8 \pm 2,7$  нед.

Во время второго визита проводили оценку гепатопротекторной терапии. 2137 (98,6%) больных принимали препараты по предписанию врачей, остальные лечения по поводу НАСГ не получали. Причинами отсутствия приема гепатопротекторов у 30 (1,4%) больных были: непредписание врачом – 15 (57,7%), непереносимость – 9 (34,6%), финансовые проблемы – 2 (7,7%). Отсутствуют данные о 4 (13,3%) пациентах.

Замена назначенного при первом визите препарата на другой проведена 57 (2,8%) больным, которым были предписаны ЭФН – 34 (64,2%), «Гепабене» – 2 (3,8%), «Галстена» – 3 (5,7%), «Карсил» – 4

Таблица 1. Ультрасонографические показатели печени и желчного пузыря у больных НАСГ в динамике наблюдения

Показатель	Визит 1	Визит 2
Гепатомегалия	1656 (76,7%)	814 (38%)
Повышение эхогенности печени	92 (4,3%)	660 (31%)
Изменения структуры печени	941 (45,9%)	510 (25%)
Диаметр v. porta, мм	$11,3 \pm 3,0$	$10,4 \pm 3,0$
Перегиб желчного пузыря	921 (44,5%)	771 (38,2%)
Уплотнение стенок желчного пузыря	1499 (72,4%)	1122 (55,6%)

Таблица 2. Ультрасонографические показатели ПЖ и селезенки у больных НАСГ в динамике наблюдения

Показатель	Визит 1	Визит 2
Увеличение размера ПЖ	577 (27,2%)	222 (10,4%)
Повышение эхогенности ПЖ	375 (17,6%)	905 (42,8%)
Изменения структуры ПЖ	739 (36%)	449 (21,9%)
Увеличение размера селезенки	190 (8,9%)	83 (4%)
Повышение эхогенности селезенки	1696 (84,5%)	1903 (95%)
Диаметр v. lienalis, мм	6,8±1,7	6,5±1,7

Примечание. ПЖ – поджелудочная железа.

Таблица 3. Ультрасонографические показатели ПЖ и селезенки у больных НАСГ в динамике наблюдения

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Общий белок, г/л	64–83	73,5±7,7	74±6,7
Тромбоциты, 109/л	180–320	233,9±56,6	235,2±51,4
Билирубин, мкмоль/л	8,5–20,5	19,1±6,2	16,1±3,4
АЛТ, МЕ/л	3–30	50,2±19,9	36,0±12,8
АСТ, МЕ/л	11–32	42,4±18,5	30,9±11,9
ГГТП, МЕ/л	2–65	44,0±21,1	37,0±42,2
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	30–120	158,6±66,0	148,6±61,9
Глюкоза крови, ммоль/л	3,3–5,5	5,6±1,6	5,1±1,0
Холестерин, ммоль/л	3–6	6,5±3,3	5,5±1,2
Протромбиновое время, с	11–15	17,1±3,8	16,6±3,8
ПТИ, %	80–100	87,2±9,8	83,1±9,7

(7,5%), другие – 10 (18,8%). Отсутствуют данные о 4 (7,0%) больных.

УЗИ является одним из основных неинвазивных инструментальных исследований для скрининговой диагностики НАЖБП при постановке предварительного диагноза с целью последующей верификации этиологического фактора у 20–30% больных [9].

Отсутствие изменений, согласно результатам УЗИ печени (n=2188), при первом визите отмечено у 2051 (95,7%), а на фоне лечения (при втором визите) – у 1466 (69%) пациентов (табл. 1).

Отсутствие патологии желчевыводящих путей, по данным ультрасонографии, при первом визите отмечено у 265 (12,8%), при втором визите – у 473 (23,4%) больных (табл. 2).

Выявление изменений структуры ПЖ у значительной части пациентов с НАЖБП указывает на вовлечение в патологический процесс двух основных органов, принимающих участие в регуляции липидного и углеводного обмена [4].

При первом визите отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ, ЩФ в сыворотке крови по сравнению с показателями практически здоровых (табл. 3), что свидетельствует о наличии у больных НАСГ.

Повышение АЛТ и АСТ не всегда отражает степень поражения печеночной паренхимы, так как возможны варианты течения НАСГ без повышения уровня активности печеночных трансаминаз [21].

В динамике гепатопротекторной терапии через 10–12 нед. отмечена тенденция к снижению активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (щелочной фосфатазы, ГГТП), однако достоверные изменения отсутствовали.

В рандомизированном проспективном слепом исследовании показана высокая эффективность ЭФН в суточной дозе 2370 мг у больных НАСГ и СД 2 типа (основная группа) на фоне базисной терапии (диетотерапия и метформин) по сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию. Так, через 6 мес. лечения у больных основной группы установлено достоверное снижение активности АЛТ в 1,6 раза, АСТ – в 1,47 раза, ГГТП – в 1,4 раза по

сравнению с контрольной группой [23].

Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ эссенциальных фосфолипидов («Эссенциале Н», ЭФН), основное действующее вещество которых – 1,2-дифосфатидил-холин (ДФХ), участвующий в регуляции липидного обмена в гепатоцитах, обладающий антифибротической и антиоксидантной активностью, повышающий текучесть биомембран и ферментативную активность фосфолипидзависимых ферментов, что приводит к нормализации проницаемости мембран и улучшению в них обменных процессов [5, 7]. Восстановление поврежденных мембран митохондрий препятствует «утечке» цитохрома в цитоплазму и запуску каскада программированной гибели клеток [15].

Фосфолипиды, обогащенные полиненасыщенными жирными кислотами, встраиваясь в плазматические клеточные и субклеточные мембраны, способствуют активной конформации интегральных белков. Полиненасыщенные фосфолипиды, встраиваясь в анулярные слои биомембран, модулируют работу рецепторного аппарата, позитивно влияя на углеводный обмен [13].

Особый интерес представляют такие свойства ДФХ, как подавление трансформации жирдепонировавших клеток печени (клеток Ито) в фибробласты; повышение активности коллагеназы; значительное уменьшение образования *in vivo*  $F_2$ -изопропанов (маркеры ПОЛ) [18].

Стимуляция триглицеридлипазы гепатоцитов под действием полиненасыщенного фосфатидилхолина способствует высвобождению жирных кислот в кровоток и уменьшению стеатоза печени. Следует учитывать, что фосфолипиды угнетают активность фермента, увеличивающего накопление холестерина в печени, – ацилкоэнзим А-холестеролацилтрансферазы [15].

Под влиянием ЭФН активируется лецитинхолестеролацилтрансфераза, которая участвует в эстерификации холестерина в ЛПВП, повышая их акцепторные свойства [6].

ЭФН назначают по 2 капсулы 3 раза в сутки. Оптимальная продолжительность курса лечения – 6–12 мес. Целесообразно начинать с комбинированного приема («Эссенциале Н» внутривенно струйно в дозе 500 мг (10 мл) с одновременным приемом ЭФН по 2 капсулы (600 мг) 3 раза в сутки первые 10–14 дней лечения) с последующим назначением препарата перорально в дозе не менее 1,8 г/сут. в течение 3–6 мес. [10, 13].

«Эссенциале Н» и ЭФН можно применять также при стеатогепатите алкогольной и смешанной этиологии, учитывая плеiotропность механизмов действия препарата [10, 25].

Основанием для увеличения дозы и пролонгирования сроков лечения ЭФН для повышения эффективности лечения НАСГ являются результаты крупного плацебо-контролируемого исследования NCT00211848 (Ch. Lieber, 2007), свидетельствующие о значительном снижении через 12 мес. уровня сывороточных трансаминаз, а через 36 мес. – индекса фиброза у больных с вирусным гепатитом С на фоне противовирусной терапии и приема ЭФН в дозе 4,5 г/сут. по сравнению с плацебо.

### Выводы

В результате проведенного исследования установлена взаимосвязь НАСГ со следующими факторами риска:

- возраст (большинство больных (57,1%) принадлежат к возрастной группе 41–60 лет);
- масса тела (развитие НАСГ связано с избыточной массой тела: ИМТ=25–30 кг/м<sup>2</sup> у 35,8%, ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> – у 51,8% больных);
- сердечно-сосудистые заболевания (наличие артери-

альной гипертензии у 52,9% больных, другие заболевания – у 28,9% пациентов);

- ранее выявленные нарушения липидного обмена у 63,5% больных (увеличение уровня триглицеридов (31,3%), ОХ (63,3%), ЛПНП (21,4%) и снижение ЛПВП (12,7%);
- СД (35,1%), в частности 90,8% случаев СД 2 типа с длительностью заболевания 1–5 лет (53%) и 5–10 лет (39,2%);
- синдром нарушения кишечного микробиоценоза (47,2%), преимущественно I–II стадии (42,5%).

Выделены следующие факторы, влияющие на выбор лечения НАСГ:

- гепатомегалия (у 72,5% пациентов), определяемая пальпаторно (преимущественно на 1,0–1,5 см (85,8%)) и ультрасонографически (76,7%), изменения в структуре печени (45,9%), уплотнение стенок желчного пузыря (72,4%);
- наличие общей слабости (61,5%), легкого дискомфорта в животе (75,4%), сопутствующего кишечного дисбиоза (47,2%).

НАСГ у жителей Украины ассоциирован с нарушениями липидного обмена, что является обоснованием для использования препаратов эссенциальных фосфолипидов с целью их коррекции.

На фоне лечения с использованием ЭФН у больных НАСГ отмечено снижение частоты гепатомегалии в 2 раза и обнаружения ультрасонографических изменений структуры печени в 1,8 раза.

Наличие тенденции к нормализации лабораторных и биохимических показателей (активности АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы) у больных НАСГ в динамике лечения на фоне терапии «Эссенциале форте Н» в дозе 1800 мг/сут. при средней длительности курса терапии (9,8±2,7) недели свидетельствует о необходимости пролонгации приема гепатопротектора (до 6 мес. и более) и/или увеличения дозы препарата до 2700–3600 мг/сут.



## Список литературы

1. Адашева Т.В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // Лечащий врач. – 2003. – №10. – С.5–7.
2. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? // Русск. мед. журн. – 2011. – Т.19, №11. – С.1038–1046.
3. Гундерманн К.Й. Неалкогольная жировая болезнь печени: от определения к лечению // Рос. мед. вести. – 2009. – Т.14, №2. – С.1–7.
4. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты // Рос. мед. вести. – 2010. – Т.15, №1. – С.54–62.
5. Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В. Детоксическая и белково-синтетическая функции печени: сравнительный анализ влияния гепатопротекторов различного механизма действия // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – №1. – С.75–76.
6. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С.73–78.
7. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий врач. – 2010. – №2. – С.18–24.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2010. – Т.20, №1. – С.4–13.
9. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Рос. мед. вести. – 2010. – Т.15, №1. – С.41–46.
10. Подымова С.Д. Болезни печени: Рук-во для врачей. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
11. Скрыпник И.Н. Неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – №2. – С.26–30.
12. Скрыпник И.Н. Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема // Здоров'я України. – 2009. – №20. – С.20–22.
13. Скрыпник И.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 425 с.
14. Цуканов В., Тонких Ю., Каспаров Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. – 2010. – №9. – С.2–6.
15. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени // Справочник поликлинического врача. – 2009. – №5. – С.21–25.
16. Baumeister S.E., Volzke H., Marshall P. et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation // Gastroenterology. – 2008. – Vol.134, N1. – P.85–94.
17. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (N.AFLD) // Ann. Hepatol. – 2009. – Vol.8, N1. – P.4–8.
18. Gundermann K.J., Kreutzfeldt Ch., Schumacher R. Дилинолеилфосфатидилхолин – основной ингредиент Эссенциале? // Consilium Medicum. – 2010. – N8. – С.81–86.
19. Kirsten R., Heintz B., Nelson K. Polyenylphosphatidylcholine improves the lipoprotein profile in diabetic patients // Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1994. – Vol.32, N2. – P.53–56.
20. Malhi H., Gores G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease // Semin. Liver. Dis. – 2008. – Vol.28. – P.360–369.
21. Mofrad P., Contos M.J., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // Hepatology. – 2003. – Vol.37. – P.1286–1292.
22. Ratzl V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // Hepatology. – 2010. – Vol.53, N2. – P.372–384.
23. Sas E.I., Grinevich V., Efimov O. Polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and able to influence positively on liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2 // Gut. – 2010. – Vol.59, suppl. III. – A.314–315.
24. Skrypnik I., Maslova G., Mandryka L. Basic pathogenetical mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis // Interfaces and controversies in gastroenterology: Abstr. Falk Symposium 185 (Mainz, Germany, 3–4.10.12). – Mainz, 2012. – P.77.
25. Treede I., Braun A., Sparla R. Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol.282, N5. – P.155–164.

Впервые опубликовано в журнале «Сучасна гастроентерологія», № 2 (70) • 2013, с. 64–71



# Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор)

Волкова Н.Н.

Медицинский центр «Консультант», г. Тула

Атрофический гастрит (также известный как гастрит типа А или В) – хронический воспалительный процесс в слизистой желудка, который ведет к потере железистых клеток желудка и их замещению интерстициальной и фиброзной тканью. В результате этих изменений желудочная секреция таких веществ, как соляная кислота, пепсин и др. исчезает, что способствует расстройствам пищеварения, недостаточности витамина В12. Данные изменения, в свою очередь, могут привести к возникновению мегалобластической и железодефицитной анемии. Кроме аутоиммунных процессов в возникновении атрофического гастрита большую роль играет инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Доказано, что атрофический гастрит является причиной развития желудочной карциномы. Гастрит типа А, как правило, первично локализуется в теле желудка, и при данном виде заболевания прослеживается четкая взаимосвязь с развитием пернициозной анемии. Гастрит типа В наиболее часто локализуется в привратниковой области желудка и в большинстве случаев связан с инфекцией *H. pylori* [1].

Как было сказано выше, атрофический гастрит достаточно часто является причиной рака желудка. По данным Yoon Jae Kim et al. [2], основными молекулярными факторами, способствующими переходу от воспаления к канцерогенезу, являются простагландины, цитокины, ядерный фактор  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), хемокины, ангиогенный фактор роста и свободные радикалы. Все они ведут к мутации и изменению функций важных ферментов и белков, например, к активации веществ, стимулирующих онкогенез, и/или ингибированию опухолевых белков-супрессоров в воспаленных тканях, тем самым способствуя канцерогенезу.

Канцерогенез является долгим и мультиступенчатым процессом, который характеризуется дисбалансом между клеточной пролиферацией и гибелью клеток, наличием воспаления между эпителиальным слоем и мезенхимальной тканью. Результатом данного процесса является перерождение поврежденных клеток в злокачественные.

Причина данных изменений – в предрасположенности клеток, поврежденных хроническим воспалением, к неопластической трансформации и канцерогенезу. Чем дольше сохраняется воспаление, тем выше риск развития рака. Воспаление является поэтапным процессом, который стимулирует выработку клеток воспаления после соответствующего повреждения или инфекции: нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов, клеток-дендритов, лимфоцитов. Также данный процесс может способствовать возникновению и прогрессии рака. Кроме того, после начала развития опухолевого роста макрофаги и клетки воспаления, поддерживаемые микросредой опухоли, начинают способствовать прогрессии онкогенеза, выполняя трофическую функцию, стимулируют ангиогенез, повреждение матрикса, изменяя подвижность опухолевых клеток. Каждое из этих изменений является элементом метастатического процесса. Во время воспалительного ответа данные

клетки продуцируют много компонентов, начиная от радикалов азота и заканчивая факторами ангиогенеза, которые также вносят вклад в инициацию и развитие канцерогенеза.

Сообщается, что приблизительно 15–20% всех случаев канцерогенеза инициировалось или обострялось посредством воспаления. Еще около 150 лет назад было впервые доказано, что лимфоретикулярная инфильтрация отражает возникновение рака на участках хронического воспаления, предполагалось наличие тесной связи между воспалением и развитием рака. Позже указывалось на вовлечение стромальных взаимодействий между злокачественными и клетками воспаления, ассоциированными с ангиогенезом. Воспалительные стимулы могут инициироваться как химическими и инородными веществами (волокна, катетеры, алкоголь, желчные и желудочные кислоты, камни желчного пузыря и ультрафиолет), так и инфекционными агентами, такими как, напри-

мер, *H. pylori*, вирусы гепатита В и С, вирусы Эпштейна-Барра, герпеса, папилломы, ВИЧ. Независимо от вовлеченных органов и этиологии воспаления общей чертой канцерогенеза, ассоциированного с воспалением, является превалирование в воспаленных участках провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , -6, -8, интерферон  $\gamma$  и т.д., которые вмешиваются в антиоксидантные защитные механизмы. Данные изменения вызывают так называемый оксидативный стресс, активацию NF- $\kappa$ B, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и протеиназы, что способствует активации онкогенеза.

Хотя имеются данные о снижении заболеваемости раком желудка за последние 80 лет, это заболевание до сих пор является ведущей причиной смертности во всем мире. Международное агентство по исследованию канцерогенеза (IARC, Лион) на основании многочисленных эпидемиологических и доклинических исследований в 1994 г. определило *H. pylori* как неизбежный канцерогенный патоген. Данное определение имеет историческую основу в связи с теоретическими доказательствами и многочисленными исследованиями на животных, показывающими взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и воспалительной инфильтрацией, оксидативным повреждением и мутациями. В удаленных образцах рака желудка было выявлено интерстициальное метапластическое повреждение, которое имело четкую взаимосвязь с *H. pylori*.

Имеются данные о том, что, несмотря на эрадикацию *H. pylori* как канцерогена первого класса, воспаление в желудке не устраняется. Уменьшение процесса воспаления в желудке является более существенным для предупреждения рака желудка, чем эрадикация патогена. Данный факт говорит о том, что при хроническом воспалении в желудке имеется более высокий риск возникновения рака желудка, чем

при наличии инфекции *H. pylori* как таковой. Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, переходит из стадии интерстициальной метаплазии в стадию дисплазии. Генетические факторы, токсичность патогена и факторы внешней среды способствуют развитию данных изменений и переходу воспаления в интерстициальный рак желудка. Таким образом, уменьшение воспаления является фундаментальной задачей предупреждения рака желудка.

Результаты двух крупных проспективных исследований показывают, что инфекция *H. pylori* является определенным фактором риска развития рака желудка. Однако до сих пор не ясно, способствует ли эрадикация инфекции *H. pylori* предупреждению развития рака желудка. Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, проведенных в Китае и Колумбии, продемонстрировали отсутствие значимого эффекта от проведенного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*. Несколько противоречивые результаты были получены в трех исследованиях, ранее проведенных в Японии. Указывалось, что эрадикация *H. pylori* может сыграть значимую роль в предупреждении развития рака желудка даже у пациентов с уже имеющимся предраковым воспалением желудка. В исследованиях, проведенных в Японии, не было выявлено развития рака желудка после проведенного эрадикационного лечения у пациентов без предракового заболевания желудка на этапе включения в исследование. Было также показано, что все случаи рака желудка наблюдались у пациентов с хроническим атрофическим гастритом/интерстициальной метаплазией на этапе включения в исследование. Это позволило сделать вывод о том, что ранняя эрадикационная терапия или какое-либо другое лечение, направленное на уменьшение воспаления, может иметь выраженный благоприятный эффект и предупреждает развитие рака на фоне хронического атрофического

гастрита у пациентов с высоким риском развития рака желудка.

Другим важным фактом, подтверждающим влияние эрадикации *H. pylori* на предупреждение развития рака желудка, является то, что атрофический гастрит может быть обратимым процессом после проведения эрадикационной терапии. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что эрадикация *H. pylori* может замедлить или устранить канцерогенез до того, как данный процесс достигнет стадии *H. pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита и/или дисплазии. Четкое доказательство заслуги эрадикационной терапии *H. pylori* показали К. Fukase et al. [3]. Они опубликовали результаты исследования, в котором пациентам с эндоскопической резекцией рака желудка ранней стадии была проведена эрадикация *H. pylori* с последующим мониторингом в различные временные интервалы. Через 3 года наблюдения рак желудка развился только у 9 из 225 пациентов в группе, где эрадикационная терапия была проведена, по сравнению с 24 из 250 пациентов контрольной группы. Значимая разница показывает, что профилактическая эрадикация *H. pylori* при атрофическом гастрите может значительно снизить риск возникновения рака желудка.

В то же время исследования влияния эрадикационной терапии *H. pylori* на предупреждение развития рака желудка, изучающие обратимость предраковых повреждений посредством эрадикации *H. pylori*, показали противоречивые результаты. В нескольких из ранних исследований сообщалось, что выраженная атрофия желудка и интерстициальная метаплазия не изменялись после проведенного лечения, направленного на эрадикацию *H. pylori*. Другое исследование показало, что желудочная атрофия и интерстициальная дисплазия могут уменьшаться после проведения эрадикации *H. pylori*. Такие противоречивые результаты могут быть объяснены тем, что у значительной части пациентов, которым проведена эрадикационная терапия,





предраковые изменения желудка прогрессируют, имеются уже необратимые изменения. Это подтверждает тот факт, что эрадикация *H. pylori* может и не иметь благоприятного эффекта, если начата после возникновения необратимых изменений. Достаточно сложно определить, когда предраковые изменения слизистой желудка становятся необратимыми [2].

Хронический гастрит, как неатрофический, так и атрофический, и его взаимосвязь с *H. pylori* были темой многочисленных исследований. Популяционное исследование, которое было проведено в 1960–1970-х гг., продемонстрировало, что неатрофический гастрит может прогрессировать в атрофический. Данные исследования также продемонстрировали взаимосвязь между атрофическим гастритом и развитием рака желудка. Позже исследования показали, что наличие *H. pylori* при неатрофическом и атрофическом гастритах варьирует в зависимости от страны и популяции и зависит от социально-экономических условий. Имеются данные о том, что инфекция *H. pylori* предрасполагает к развитию атрофического гастрита, при этом развитие атрофического гастрита или рака желудка происходит не у всех пациентов, инфицированных *H. pylori*.

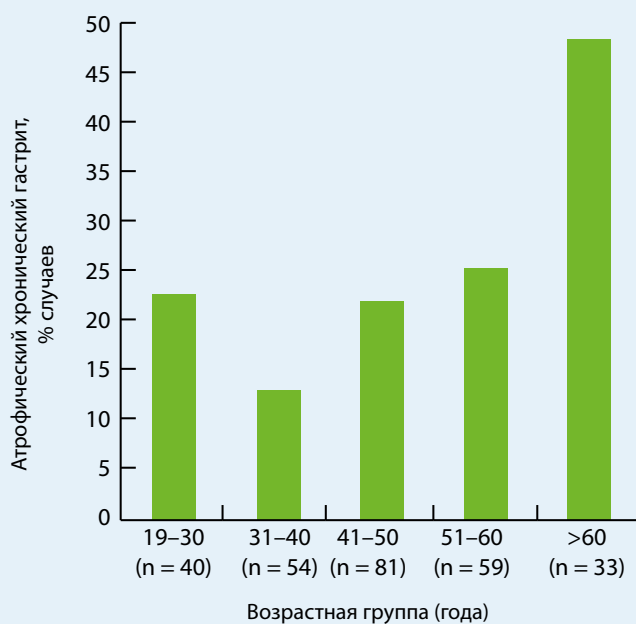
Специальное исследование, посвященное изучению данной взаимосвязи, было организовано The Eurohepygast

Study Group и описано в статье Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population (Gut, 2002) [4]. Целью исследования Eurohepygast явилось наблюдение за 3-летней прогрессией хронического гастрита у пациентов с диспепсией (европейская популяция). Сравнение было проведено в 2-х группах пациентов – с атрофическим гастритом и неатрофическим гастритом на основании данных, собранных на этапе включения в данное клиническое исследование. В исследование были включены пациенты с диагнозом «неязвенная диспепсия» в возрасте 18–75 лет, нуждавшиеся в проведении гастроскопии и с подтвержденным диагнозом «хронический гастрит». Пациенты были обследованы на наличие диспепсии в одном из 19 исследовательских центров в 14 странах. Для каждого пациента, соответствующего критериям включения/исключения, заполнялись детальные опросники. У каждого из включенных в исследование пациентов были взяты образцы крови, проведены биопсия и гистологическое исследование биоптата из антрального отдела и большой кривизны желудка. Гистопатологическое исследование образцов согласно Сиднейской классификации эндоскопистов выявило 2 вида изменений: неатрофический и атрофический гастрит. Неатрофический гастрит определялся как любая степень воспаления и отсутствие атрофии и в теле желудка, и в

антральном отделе. Атрофический гастрит определялся как антральная атрофия или антральная интерстициальная метаплазия, или атрофия тела желудка, ассоциированная с интерстициальной метаплазией, или интерстициальная метаплазия. Из исследования исключались пациенты с неадекватными результатами биопсии или те, у которых биопсия не была взята. Биоптаты из атрального отдела желудка и тела желудка также изучались на наличие *H. pylori* согласно общему протоколу, согласованному до начала исследования. Выявлялись антитела против *H. pylori*, которые определялись с помощью ферментного иммуноанализа; антитела против *H. pylori*, anti-CagA и anti-VacA антитела – путем иммуноблоттинга; антитела против anti-CagA – путем иммуноблоттинга в одной из центральных лабораторий; антитела против anti-CagA – методом ELISA.

В выборку был включен 451 пациент, 184 пациента исключены из исследования. 44 пациента имели нормальную слизистую, 122 пациента были исключены, т.к. у них или не были взяты биоптаты, или они определялись как неадекватные. У 13 пациентов статус *H. pylori* не был точно определен, у 5 пациентов с хроническим гастритом тест на определение *H. pylori* был отрицательным. 267 пациентов, у которых биопсия доказала наличие *H. pylori*, были включены в анализ. У 202 пациентов был выявлен хронический неатрофический гастрит, у 65 – атрофический. Средний возраст пациентов был одинаков для обоих полов и составил 44,4 года (от 19 до 72,5 года). Среди пациентов было 168 женщин (63%).

При эндоскопии нормальная слизистая была определена макроскопически у 166 пациентов (82,6%) с хроническим неатрофическим гастритом и у 47 пациентов (72,3%) с хроническим атрофическим гастритом ( $p=0,07$ ).



**Рисунок 1.** Распределение случаев атрофического хронического гастрита среди разных возрастных групп ( $n = 267$ )\*  
\*BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology et al. Gut. 2002. Vol. 50. P. 779–785

Таблица 1. Анализ привычек и употребление медикаментов, ассоциированных с хроническим атрофическим гастритом, у европейской популяции с диспепсией (n=260)

Показатель		Хронический неатрофический гастрит		Хронический атрофический гастрит		Нескорректированный OR*	95% CI**
		n	%	n	%		
Курение	Некурящие	112	76,7	34	23,3	1	–
	Курение в анамнезе	26	63,4	15	36,6	1,9	0,9–4,0
	Курящие	58	79,5	15	20,5	0,85	0,4–1,7
Количество выкуриваемых пачек в год	0	112	76,7	34	23,3	1	–
	<20	56	73,7	20	26,3	1,17	0,6–2,2
	±20	28	73,7	10	26,3	1,1	0,5–2,5
Употребление алкоголя	Не употребляют	55	75,3	18	24,7	1	–
	Употребляют	125	77,2	37	22,8	0,9	0,5–1,7
	Употребляют только по выходным	16	64,0	9	36,0	1,72	0,6–4,5
Употребление кофе	Не употребляют	64	84,2	12	15,8	1	–
	Употребляют	132	71,7	52	28,3	2,1	1,0–4,2
Употребление снотворных или транквилизаторов	Не употребляют	155	77,9	44	22,1	1	–
	Употребляют	41	67,2	20	32,8	1,72	0,9–3,2
Шкала стресса	0–5 (нет тревоги)	128	71,9	50	28,1	1	–
	6–12 (тревога)	68	82,9	14	17,1	0,53	0,3–1,0

OR\* – Odds ration; CI\*\* – доверительный интервал

Какого-либо значимого тренда, свидетельствующего о наличии атрофического гастрита в возрастной группе до 60 лет, выявлено не было (рис. 1). При сравнительном анализе многих факторов возраст после 60 лет был значимым предсказывающим фактором возникновения хронического гастрита ( $p=0,05$ ).

Была установлена взаимосвязь между употреблением кофе, транквилизаторов или снотворного и наличием хронического атрофического гастрита ( $p=0,25$ ). Синдром тревоги (6–12 баллов) был ассоциирован с малым количеством случаев хронического атрофического гастрита. Была выявлена ассоциация между употреблением кофе и наличием хронического атрофического гастрита ( $p=0,05$ ). Анализ привычек и употребляемых медикаментов, ассоциированных с хроническим атрофическим гастритом, представлен в таблице 1.

Авторами было также проанализировано влияние диеты (употребление овощей, фруктов, мяса, рыбы, копченостей, острой пищи, витамина C) на наличие атрофического гастрита. Взаимосвязи между употребляемой пищей и наличием атрофического гастрита выявлено не было.

У 71,5% пациентов были выявлены антитела против CagA антигена, у 34,0% – против VacA антигена *H. pylori* (n=235). Большинство пациентов с анти-VacA антителами также имели анти-CagA антитела (68 из 80 пациентов (85%)), и у 55 из 67 (82%) не было найдено антител против анти-CagA *H. pylori*. Также не были обнаружены антитела против VacA *H. pylori*. VacA позитивный/CagA негативный профиль был выявлен у 12 пациентов из 235 (5%). 27 из 68 пациентов (40%) с анти-CagA и anti-VacA антителами против *H. pylori* имели хронический

атрофический гастрит по сравнению с 10 пациентами из 55 (18%) без антител (PR 3,2, 95% CI 1,4–7,4). CagA позитивный – VacA негативный (OR 1,42, 95% CI 0,6–3,2) и VacA позитивный – CagA негативный (OR 0,41, 95% CI 0,1–3,5) случаи не показали какой-либо ассоциации с хроническим атрофическим гастритом.

Авторы также провели мультивариантный анализ, включая все переменные, ассоциированные с атрофическим гастритом, при значении  $p \leq 0,05$ . В анализ были включены следующие параметры: возраст до и после 60 лет, пол, употребление кофе, транквилизаторов или снотворных, шкала стресса (0–5 баллов и 6–12 баллов), анти-CagA и анти-VacA антитела. Все, кроме пола, имели значимую взаимосвязь с наличием хронического атрофического гастрита по сравнению с неатрофическим



Таблица 2. Окончательная логистическая регрессионная модель для хронического атрофического гастрита для европейской популяции с диспепсией (n=234)

Показатель	Нескорректированный OR*	Скорректированный OR*	95% CI**	p
Возраст (после 60 лет по сравнению с +60 лет)	3,64	4,14	1,79–9,58	0,001
Пол (мужчины vs женщины)	0,74	1,09	0,55–2,14	0,809
Употребление кофе vs неупотребление	2,1	2,35	1,07–5,16	0,033
Употребление снотворных или транквилизаторов vs неупотребление	1,72	2,17	1,04–4,52	0,038
Шкала стресса (синдром тревоги в 6–12 баллов по оценочной шкале vs 0–5 баллов – отсутствие тревоги)	0,53	0,45	0,21–0,99	0,038
Антитела против <i>H. Pylori</i> : CagA позитивный, VacA негативный	1,42	1,39	0,58–3,34	0,454
Антитела против <i>H. Pylori</i> : VacA позитивный, CagA негативный	0,41	0,32	0,03–3,06	0,324
Антитела против <i>H. Pylori</i> : CagA и VacA позитивные	2,96	3,09	1,26–7,56	0,013

OR\* – Odds ration; CI\*\* – доверительный интервал

хроническим гастритом. В данном исследовании факторами риска возникновения хронического атрофического гастрита были возраст после 60 лет (OR 4,14, 95% CI 1,79–9,58), употребление кофе (OR 2,35, 95% CI 1,07–5,16), употребление транквилизаторов или снотворных (OR 2,17, 95% CI 1,04–4,52); наличие CagA и VacA антител против *H. pylori* (OR 3,02, 95% CI 1,26–7,56). Наличие синдрома тревоги имело обратный эффект: хронический атрофический гастрит выявлялся в малом количестве случаев у пациентов с синдромом тревоги в 6–12 баллов по сравнению с пациентами, которые имели более низкую сумму баллов

по оценочной шкале данного синдрома (0–5 баллов) (OR 0,45, 95% CI 0,2–0,99) (табл. 2).

Таким образом, возникновение хронического атрофического гастрита является динамическим процессом, который должен находиться под наблюдением. Важнейшая роль в возникновении хронического атрофического гастрита принадлежит патогенным свойствам CagA и VacA компонентов *H. pylori*. Однако роль антител против VacA и CagA как таковых в возникновении хронического атрофического гастрита достаточно сложно подтвердить. Риск развития хронического атрофического гастрита выше при наличии

2-х антител против компонентов *H. pylori*. Выявление молекулярных механизмов, которые увеличивают риск перехода хронического воспаления в рак, или поиск новых лекарственных средств или веществ, для целевого воздействия на процесс перехода от воспаления к канцерогенезу является основой для развития новой стратегии предупреждения канцерогенеза. В настоящее время выполняется достаточно много исследований, направленных на поиск биомаркеров или клинических признаков, свидетельствующих об обратимости желудочной атрофии и интерстициальной метаплазии.

### Список литературы

1. Annibale B., Capurso G., Lahner E., Passi S., Ricci R., Maggio F., Delle Fave G. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia // Gut. 2003. Vol.52. P.496–501; doi:10.1136/gut.52.4.496. <http://gut.bmj.com/content/52/4/496.full>.
2. Yoon Jae Kim, Jun Won Chung, So Jung Lee, Ki Seok Choi, Ju Hyun Kim and Ki Baik Hahm. Progression from Chronic Atrophic Gastritis to Gastric Cancer; Tangle, Toggle, Tackle with Korea Red Ginseng // J Clin Biochem Nutr. 2010 May. Vol.46 (3). P.195–204; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872224>.
3. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue K., Uemura N., Okamoto S., Terao S., Amagai K., Hayashi S., Asaka M., Japan Gast Study Group Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial // Lancet. 2008. Vol.372. P.392–397. [PubMed]
4. The Europepygast Study Group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Europepygast study // Gut. 2002. Vol.50. P.779–785; doi:10.1136/gut.volume 50 issue 6 page 779, <http://gut.bmj.com/content/50/6/779.full>.

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 31/2013. [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



# Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков



Волков М.Ю., Сеница А.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Тихонов И.В.  
 ООО «Лаборатория технологии оздоровительных препаратов», г. Москва  
 Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург  
 Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии  
 им. К.И. Скрябина, г. Москва

**Представлен обзор данных, раскрывающих научно обоснованные подходы к коррекции нарушений микробиоценоза организма с помощью пробиотика, созданного на основе синергично действующих компонентов и свойств штамма; 3 B.subtilis.**

Нормальное состояние микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является важным фактором, определяющим здоровье человека. Для регуляции и коррекции работы ЖКТ, в значительной степени зависящей от нормального состояния микрофлоры кишечника (в основном, толстой кишки), в последнее время все чаще используют пребиотики различного, преимущественно растительного происхождения, относящиеся главным образом к полисахаридам или пищевым волокнам [1]. В то же время известно, что дисбактериоз (дисбиоз) означает наличие изменений в микрофлоре кишечника, в основном со стороны бактерий, реже – вирусов, риккетсий, грибов. Иногда под это понятие попадают нарушения в разных биотопах организма человека.

Как установлено многочисленными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями, дисбиоз кишечника может возникать при воздействии на организм различных эндогенных и экзогенных факторов. Наиболее часто дисбактериоз как сопутствующий синдром обнаруживается при различных заболеваниях внутренних органов – сердца, сосудов, ЖКТ, поджелудочной железы и др.

При этом он в значительной степени ухудшает течение основного заболевания: увеличиваются степень и сроки проявления клинических симптомов заболевания, утяжеляется общее состояние больного, ухудшаются результаты лечения, болезнь приобретает более затяжное течение, чаще возникают рецидивы, ухудшается качество жизни пациента [2]. На основании этих данных в настоящее время все больше утверждается мнение, что нарушения микрофлоры кишечника встраиваются в патогенез многих заболеваний человека. К тому же следует учитывать, что часто дисбактериоз кишечника протекает скрытно, без специфических клинических проявлений или сопровождается жалобами на изменения вне ЖКТ.

Современная классификация дисбиоза основывается на совокупности данных клинического и микробиологического исследования. Представление о том, что нормальное функционирование организма человека зависит от состояния микрофлоры кишечника, позволяет сформулировать основные направления комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию микробиологических нарушений: 1)

лечение основного заболевания; 2) создание условий для нормальной жизнедеятельности микрофлоры кишечника; 3) применение средств с направленным позитивным влиянием на состояние его микрофлоры. Основоположителем последнего направления, выдающимся русским ученым, лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым, впервые была утверждена целесообразность оптимизации состояния кишечной микрофлоры для создания более благоприятных условий для жизнедеятельности организма человека и увеличения вследствие этого продолжительности жизни.

В настоящее время во многих странах мира резко возрос интерес к созданию пробиотиков, в состав которых входят представители нормальной микрофлоры кишечника человека, оказывающие благоприятное действие на организм в целом [1]. При построении указанных пробиотиков обычно исходят из 2 принципов. Первый заключается в том, что наиболее характерными представителями нормальной микрофлоры человека являются бифидо-, коли- и лактобактерии, которые, колонизируя слизистую оболочку кишечника, образуют за счет присущих им адгезионных



свойств своего рода защитную биопленку. Последняя при многих заболеваниях может быть нарушена, что приводит к развитию различных дисбактериозов, которые в настоящее время широко изучены и описаны в литературе. В числе главных симптомов – существенные количественные и качественные нарушения микрофлоры и, как следствие, появление локальных или распространенных участков слизистой оболочки кишки, в основном толстой, лишенных защитной микробной пленки. Поэтому коррекция подобных нарушений посредством, так называемого повторного заселения кишечника, наступающего при использовании пробиотиков микробного происхождения, богатых представителями нормальной микрофлоры, теоретически логична и практически оправдана [2]. Второй принцип при конструировании пробиотиков заключается в использовании при их создании непатогенных аэробных спорообразующих бацилл. Последние (в частности, *B.subtilis*) являются одними из наиболее древних и распространенных штаммов микробов на Земле. Они не подавляют штаммы микробов, относящихся к представителям нормальной микрофлоры кишечника, не колонизируют слизистую оболочку ЖКТ и через 3–5 сут. после прекращения приема элиминируются из организма. Вместе с тем они филогенетически родственны лактобациллам, широко распространены во внешней окружающей среде и обладают более выраженной антагонистической активностью по сравнению с бифидо-, коли- и лактобактериями [3].

В составе пробиотиков, создаваемых путем биотехнологического конструирования, кроме бактерий, могут содержаться различные биологически активные вещества (БАВ), являющиеся продуктами метаболизма штаммов микроорганизмов, обнаруживающихся в нормальной микрофлоре кишечника. В числе таких метаболитов идентифицируются: бактериоцины, ангибиотикоподобные субстанции и даже антибиотики, аминокислоты, ферменты, пептиды и полипеп-

тиды, полисахариды, витамины и провитамины, нуклеотиды и др. Спектр рассматриваемых БАВ индивидуален для каждого конкретного микроорганизма (генотипа) [3]. Совокупность характеристик бактерий – продуцентов, входящих в состав пробиотика, созданного путем биотехнологического конструирования, а также биологически активных продуктов метаболизма этих микроорганизмов обуславливает в конечном счете спектр и выраженность клинической эффективности применения конкретного пробиотика. Однако несмотря на всеобщее признание и широкое распространение, пробиотики, созданные на основе живых микроорганизмов, не всегда обеспечивают восстановление и, главное, поддержание оптимальных параметров микробиоценоза в кишечнике. В ряде случаев в качестве пробиотиков используют так называемые самоэлиминирующиеся антагонисты – микроорганизмы, которые не являются представителями облигатной кишечной микрофлоры человека, однако обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Одна из новейших отечественных разработок в области конструирования пробиотиков – «Бакти-статин», разработанный с учетом уже имеющегося практического опыта в данной области [5]. Его основу составляют синергично действующие компоненты: активные метаболиты (очищенная от живых клеток культуральная жидкость) природного штамма 3 *Bacillus subtilis* ВКГТМ №В-2335(3), природный цеолит – ионообменник-адсорбент, гидролизат соевой муки, аэросил.

Механизм действия указанного пробиотика многофакторный вследствие особенностей его композиционного состава. Преимуществом является отсутствие в нем живых бацилл культуры *B.subtilis*, присутствие которых в большом количестве на протяжении длительного времени в кишечнике крайне нежелательно, поскольку они являются чужеродными для человека. Как показали исследования, при-

менение рассматриваемого пробиотика не только обуславливает восстановление оптимального состава микробиоценоза кишечника, но и способствует улучшению липидного и углеводного обмена организма, а также его иммунного состояния [1, 3, 5]. Положительный эффект используемого пробиотика обеспечивается за счет высвобождения его активных компонентов, иммобилизованных на цеолите. Цеолит способен проявлять сорбционные свойства преимущественно по отношению к соединениям с низкой молекулярной массой (метан, сероводород, аммиак и другие токсические вещества), не вступая в прямое взаимодействие с витаминами, белками, аминокислотами [3]. Цеолит не всасывается в ЖКТ, а проходит транзитом, взаимодействуя только на уровне селективного ионного обмена и избирательной сорбции при контакте с кровеносными и лимфатическими сосудами кишечной стенки. Цеолит нормализует перистальтику кишечника, ускоряя продвижение химуса по пищеварительному тракту [4].

Что касается фугата *B.subtilis*, то он, будучи продуктом процесса глубинного культивирования этих бактерий, содержащим растворимые продукты их метаболизма, а также компоненты питательной среды, сам оказывает детоксицирующее и дезаллергизирующее действие – способен расщеплять в организме токсины, аллергены, связывать и выводить токсинные компоненты, соли тяжелых металлов и радионуклиды. Для фугата *B.subtilis* характерен широкий спектр антагонистической активности за счет значительного содержания лизоцимов, бактериоцинов, каталаз, которые селективно подавляют рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике, не влияя при этом на симбиотную микрофлору и активность протеолитических и амилалитических ферментов ( $\alpha$ -амилазу,  $\beta$ -глюканазу, комплекс нейтральных протеиназ), продуцируемых бациллами в процессе их культивирования [3]. Однако ферменты являются лабильными компонентами и подвержены бы-

Характеристика биологических и физико-химических свойств фугатов *B.subtilis* [3]

Показатель		Фугат <i>B.subtilis</i> , штамм 3
Остаточная концентрация микробов-продуцентов, клетки		0
Содержание белка, мкг/см <sup>3</sup>		541,5
Протеолитическая активность (ПА), ед ПА/дм <sup>3</sup>		8,7
Амилолитическая активность (АА), ед АА/дм <sup>3</sup>		42,7
Суммарная концентрация свободных аминокислот, мкг/см <sup>3</sup>		60,8
Концентрация (мкг/см <sup>3</sup> ) общих	гексозаминов	104,9
	глюкозамин	95,6
	диаминопимелиновой кислоты	19,6
Концентрация свободного глюкозамина, мкг/см <sup>3</sup>		6,5
Концентрация (мкг/см <sup>3</sup> ) свободных азотистых оснований	аденина/ Ха	12,2/3,2
	гуанина/ Хг	0/16,3
	тимина/ Хт	8,2/0
	урацила/ Ху	11,4/8,6
	Хц	12,1

Примечание. Ха, Хг, Хт, Ху, Хц – неидентифицированные производные соответственно аденина, гуанина, тимина, урацила и цитозина в пересчете на основное вещество

строй инактивации при воздействии различных факторов среды. Для сохранения свойств ферментов обычно используется метод иммобилизации [3]. Иммобилизованные ферменты – это искусственно связанные ферменты с нерастворимым носителем (в частности, на природном цеолите) без изменения каталитических свойств [5]. Иммобилизованные ферменты могут использоваться многократно; они долговечны и стабильнее свободных энзимов. Характеристика некоторых биологических и физико-химических свойств фугатов *B.subtillis*, полученная с помощью хроматографического анализа, представлена в таблице.

Как указывалось выше, одним из компонентов используемого пробиотика микробного происхождения является соевая мука. Являясь ис-

точником полноценного белка в виде гидролизата, иммобилизованного на цеолите, она обеспечивает не только питательные потребности нормальной микрофлоры кишечника, но и защиту эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника при распаде его защитной оболочки [4, 5].

Следует также обратить внимание на данные исследований по изучению синтеза *B.subtilis* азотистых оснований (пуриновых и пиримидиновых производных при росте и спорообразовании микробов-продуцентов). Приведенные основания и их производные представляют собой отдельную группу иммуномодулирующих веществ [3]. Использование их существенно повышает эффективность специфической и неспецифической профилактики инфекционных заболеваний,

предупреждает развитие послеоперационных осложнений и других болезней [4]. Принципиальное значение имеет то обстоятельство, что данные вещества восстанавливают функциональную активность единой макрофагальной системы, угнетенной влиянием биохимических факторов, ионизирующего излучения, цитостатиков и других иммунодепрессантов [1].

Таким образом, на основании рассмотренных данных можно заключить, что новый пробиотик, полученный на основе *B.subtillis*, может найти широкое применение в клинике с целью коррекции дисбактериоза кишечника, тем более что проведенные недавно исследования [4, 5] продемонстрировали его эффективность в клинической практике.

### Список литературы

1. Малик Н.И., Панин А.Н. Ветеринария. – 2001. – №1. – С.46–51.
2. Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.Б. и др. Микробиол. журн. – 1992. – Т.54, №6. – С.82–94.
3. Смирнов В.В., Резник С.Р., Василевская И.А. Споробразующие аэробные бактерии-продуценты биологически активных веществ. – Киев: Наукова Думка, 1982. – 230 с.
4. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Клиническое питание. – 2005. – №1. – С.14–20.
5. Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С. и др. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента: Методические рекомендации. – СПб., 2005. – 12 с.

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы питания», 4/2006, том 75, с. 32-35





# Возьмите с собой в поездку! **БАКТИСТАТИН®**

единственный на рынке препарат  
с **ТРОЙНЫМ** действием при дисбактериозе!



## **НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

Восстановление процессов пищеварения

Устранение процессов брожения и гниения в кишечнике

## **ДОКАЗАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

Устранение симптомов нарушения пищеварения

Нормализация обмена веществ

Повышение эффективности антибактериальной терапии

Повышение качества жизни

Является БАД.  
Не является лекарственным средством.

**STADA**  
Стандарт  
немецких препаратов

**bactistatin.com**

Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод» в Республике Казахстан  
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б; тел. 269-16-23, 269-16-33.

# Метаболический синдром с позиций кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы (обзор литературы)



Тверская государственная  
медицинская академия

Смирнова Л.Е., Виноградов В.Ф., Смирнов А.В., Ковтунова Н.П., Качалова А.С.  
Кафедра внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития  
России

**Метаболический синдром (МС) рассматривается как серьезная медицинская и социальная проблема современного общества. Отражены существующие различия в подходах к диагностике МС как зарубежных, так и российских экспертов. Отмечено, что если до недавнего времени МС обсуждался преимущественно с позиции кардиолога и/или эндокринолога, то теперь – и с позиции гастроэнтеролога. В последнем случае особое значение придается неалкогольной жировой болезни печени и изменению микрофлоры кишечника, рассматриваются принципы лечения этих состояний.**

Частое сочетание таких патологических состояний, как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного и липидного обменов, а также наличие патогенетической взаимосвязи между ними, послужило основанием для их объединения в особый синдром, получивший название метаболического. Этот синдром не является самостоятельной нозологической единицей, но рассматривается в качестве одного из наиболее значимых факторов как риска, так и утяжеления течения основного заболевания [26]. В МКБ-10 диагноз «метаболический синдром» отсутствует. Рубрицированы лишь эссенциальная АГ (код I 10) и ожирение (код E 66.9). В диагнозе может быть двойная кодировка (I 10 и E 66.9), а в диагностических заключениях описываются все составляющие синдрома.

На протяжении последних лет научный интерес к проблеме метаболического синдрома (МС) не только не уменьшается, но даже возрастает, что связано с большой распространенностью синдрома и с его безусловной ролью в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [1, 2, 17, 22, 24, 33, 36]. Абдоминальное ожирение (АО) представляет собой один из основных компонентов МС, ключевым звеном в патогенезе которого является инсулинорезистентность. Новые представления о жировой ткани как об эндокринном органе и части иммунной системы привели к развитию самостоятельного направления – адипобиологии, в рамках которой изучается место адипозного органа в регуляции метаболических процессов как в самой жировой ткани, так и за ее пределами [18].

Практически все компоненты МС являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, и среди них АГ – важный и независимый фактор риска таких социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и хроническая сердечная недостаточность. На фоне МС риск развития ИБС и/или инсульта возрастает в 3 раза, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается в 2,5–4 раза [2, 26, 35]. Это согласуется с Рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 года по лечению АГ, в которых лица с МС относятся к группе высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Ситуацию по распространенности МС эксперты Всемирной организации здравоохранения



оценивают следующим образом: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%».

Распространенность МС среди населения растет вместе с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением. В США избыточную массу тела и ожирение имеют две трети населения, а у четверти диагностируются признаки МС. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения страны имеет избыточную массу тела и 25% – ожирение [25].

По данным ГНИЦ профилактической медицины, среди пациентов с АГ, обратившихся за медицинской помощью, МС встречается в 64% случаев, а страдающих сахарным диабетом типа 2 – в 78–84% случаев [26]. Самая высокая частота МС наблюдается после 60 лет [40, 43], однако в настоящее время отмечается рост МС и среди подростков [27, 37].

В последние годы в литературе активно дискутируется вопрос о критериях постановки диагноза МС [10, 19, 39, 41, 42]. При этом можно выделить две основные тенденции. Одна представляет собой позицию экспертов в области эндокринологии, которая берет за основу наличие инсулинорезистентности и, соответственно, абдоминального ожирения (АО), т.е. критерии Международной федерации диабета – IDF 2005 года. Основным принципом диагностики МС по данным критериям является наличие обязательного АО. Альтернативная позиция экспертов в области кардиологии заключается в том, что диагностика МС рассматривается главным образом с позиций увеличения риска ССО. В связи с этим ряд современных

рекомендаций кардиологических обществ, включая рекомендации по лечению АГ Европейского кардиологического общества 2007 года, основываются на критериях АТР III 2001 года в модификации 2005 [38], в которых все пять критериев синдрома являются равнозначными, и МС может быть диагностирован при наличии любых трех компонентов.

Подходы российских экспертов к диагностике МС также не однозначны. В 2007 году ими были предложены несколько видоизмененные критерии, которые в определенной степени объединяли два вышеуказанных подхода [11]. В них предлагалось использовать пороговые значения для основных компонентов синдрома, соответствующие АТР III (в модификации 2005), а также отдавалось предпочтение двум главным критериям синдрома – АО и АГ, что в определенной мере являлось компромиссом между эндокринологами и кардиологами.

В настоящее время большинство российских экспертов при диагностике МС предлагают использовать критерии, принятые Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в 2007 году и уточненные в 2009 году, где центральным признаком считается висцеральное ожирение [12, 13, 20]. При этом значения объема талии (ОТ) соответствуют принятым для европейской расы, не исключая в последующем разработку этого показателя для населения России.

Таким образом, основным (облигатным) критерием МС было решено считать абдоминальное ожирение, которому соответствует ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Помимо этого выделены дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП  $< 1,04$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин);

- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $> 6,1$  ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8 - \leq 11,1$  ммоль/л).

Для диагностики МС по данным критериям необходимо наличие у пациента центрального (абдоминального) ожирения и как минимум двух дополнительных критериев.

Тем не менее, дискуссия по поводу МС и его критериев продолжается [28]. По данным Е.В. Шляхто и соавт. [10], распространенность МС в отдельных популяциях варьирует, так же как чувствительность и специфичность различных критериев: в одних популяциях МС оказывается более распространенным по критериям IDF (2005), в других – по критериям АТР (2001–2005). Эти авторы высказали ряд обоснованных положений по диагностике МС: использование в качестве основного критерия синдрома только АО приводит к недооценке большого числа пациентов высокого риска; использование пороговых значений ОТ, согласно критериям IDF, может несколько завышать распространенность МС; АГ – не менее частый и значимый критерий МС, чем абдоминальное ожирение. В.И. Маколкин [16] также обращает внимание клиницистов на то, что использование разных критериев МС приводит к самым различным данным о частоте встречаемости синдрома в группах. Автор считает, что критерии диагностики МС весьма отличаются по совокупности составляющих компонентов, а ожирение не всегда является обязательным компонентом критерия МС. Более того, в 2009 году ряд научных обществ в Совместном заявлении предложил и новое определение МС, основным отличием которого от предыдущих явилось изменение подхода



к ОТ – его увеличение стало не обязательным, а равноправным компонентом МС [42].

Не менее интересны и значимы взгляды экспертов на другие аспекты проблемы МС. Еще до недавнего времени МС обсуждался преимущественно с позиции кардиолога и/или эндокринолога, тогда как о состоянии органов пищеварения при этом синдроме клиницистам было известно мало [6, 14]. Однако теперь все чаще МС стал обсуждаться и с позиции гастроэнтеролога. Болезни органов пищеварения, имея общие с МС патогенетические детерминанты, могут являться как ранними клиническими маркерами инсулинорезистентности, так и сочетаться с манифестными формами синдрома, а также нивелировать проявления МС [34].

Для клинической картины патологии органов пищеварения при МС характерно наличие перекрестных синдромов, обусловленных полиорганной недостаточностью. Наиболее часто встречающиеся гастроэнтерологические заболевания у больных МС – это гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания печени и билиарного тракта, заболевания кишечника, язвенная болезнь и хронический гастродуоденит. По данным Л.Б. Лазебника и соавт. [14], у пациентов с МС изменения пищевода выявлялись в 72% случаев, заболевания печени и билиарного тракта – в 64%, заболевания толстой кишки – в 74%, патологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки – в 66% случаев, при достаточно редком участии хеликобактера в качестве разрешающего фактора ульцерогенеза.

Особая роль в ряду гастроэнтерологических заболеваний при МС отводится неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это – одна из наиболее часто встречаемых в практике интерниста болезней печени. НАЖБП обнаруживается при соответствующем ультразвуковом исследовании у 20–30% всех пациентов, а при использовании магнитно-резонансной томографии этот процент до-

стигает 34 [4]. НАЖБП у больных МС, по данным Л.А. Звенигородской [6], встречается в 90% случаев, а по данным О.М. Драпкиной и В.Т. Ивашкина [3] – в 100% (по критериям IDF, 2005). Заболевание чаще протекает в виде стеатоза или неалкогольного стеатогепатита. Обе эти формы (стадии) НАЖБП представляют собой хроническое системное воспаление, способное усугубить такие патологические процессы, лежащие в основе ССЗ, как дисфункция эндотелия, атерогенез и тромбообразование [4, 15]. Поскольку нарушения липидного обмена при МС, имеющие системный характер, обязательно сопровождаются нарушением функции печени, пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП [21].

Согласно последним научным концепциям, ведущую роль в патогенезе НАЖБП отводят нарушениям углеводного и липидного обмена, которые в свою очередь, являются важными составляющими МС. Таким образом, объясняется взаимосвязь между формированием НАЖБП и МС [31].

Все вышеизложенное подтверждает обоснованность точки зрения рассматривать НАЖБП как обязательный компонент МС и целесообразность ее включения в критерии диагностики синдрома [5, 22, 30], тем более что Американская ассоциация клинических эндокринологов приняла такое решение еще в 2003 году.

Из других заболеваний органов пищеварения МС чаще ассоциируется с желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря [8, 15], хроническим панкреатитом и синдромом кишечного микробиоценоза [27]. Последний представляет особый интерес, поскольку в настоящее время доказано влияние кишечной микрофлоры на течение не только заболеваний органов пищеварения, но и сердечно-сосудистой системы, а также системы иммунитета. Получены данные о значении микрофлоры желудочно-кишечного тракта в инициации и поддержании системного воспаления, а также в изменениях липид-

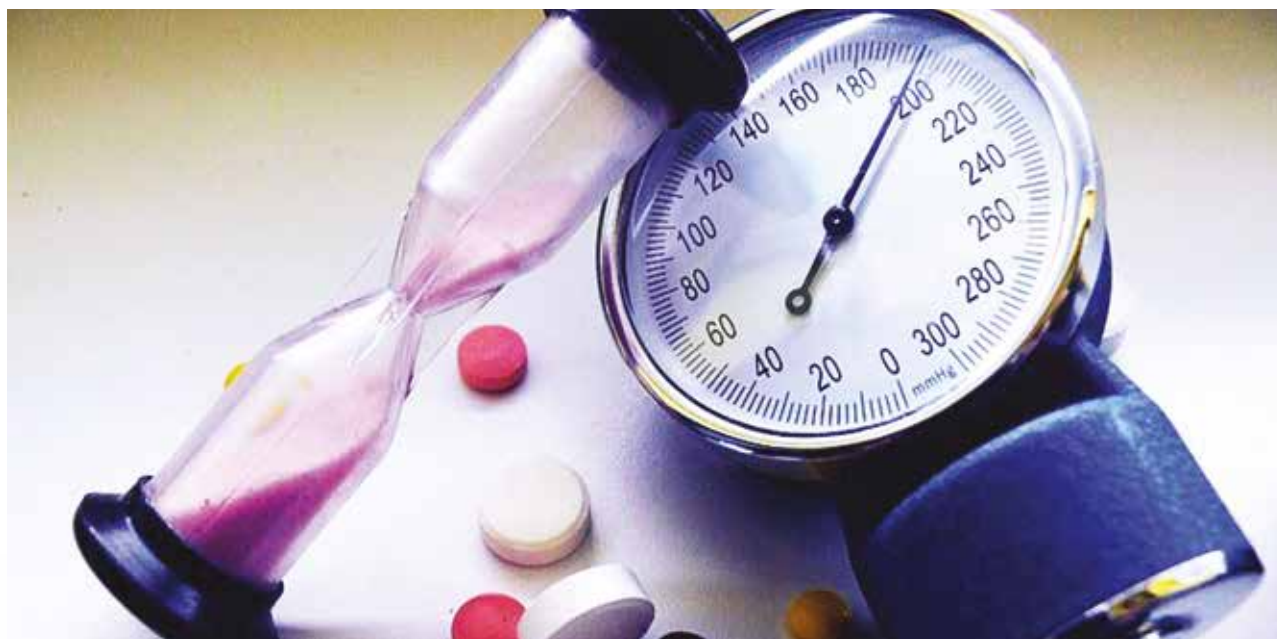
ного обмена в организме, через ее активное участие в трансформации холестерина [21].

Многофакторный патогенез МС с вовлечением важнейших систем организма обуславливает сложность и недостаточную эффективность его лечения. Подбор терапии строится с учетом варианта МС и наличия ассоциированных с ним заболеваний и патологических состояний с использованием нефармакологических и фармакологических методов. Комплексное лечение МС предусматривает: коррекцию уровня артериального давления, нормализацию липидного и гликемического профилей крови, восстановление чувствительности клеток органов-мишеней к инсулину [32]. Пациентам, страдающим МС и НАЖБП, как минимум, показаны препараты гепатопротективного действия.

Общепринятых рекомендаций по лечению НАЖБП и НАЖБП с МС не существует, однако можно выделить основные лекарственные препараты и направления в терапии таких пациентов.

В настоящее время при лечении НАЖБП применяют целый ряд лекарственных средств, влияющих на различные звенья патологического процесса: α-липоевая кислота (берлитион), эссенциале, гептрал, урсодезоксихолевая кислота, витамин Е. Из препаратов, снижающих инсулинорезистентность и увеличивающих чувствительность к инсулину, показаны тиазолидиндионы (глитазоны) и метформин [9].

Гиполипидемическую терапию при МС следует проводить с учетом стадии НАЖБП в комплексе с гепатопротекторами и препаратами, нормализующими кишечную микрофлору [7]. Больным с дислипидемией и в стадии стеатоза возможно назначение препаратов из группы статинов под контролем уровня активности печеночных ферментов. Для предотвращения гепатотоксического действия статинов показано курсовое назначение эссенциальных фосфолипидов (эсливер-форте, эссенциале, фосфоглив) и препаратов урсоде-



зоксиколовой кислоты (урсосан). Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм) можно назначать комбинированную терапию (статины и урсосан) курсом на 3–6 месяцев до нормализации уровня трансаминаз с последующим переходом на монотерапию статинами.

Учитывая необходимость многокомпонентного лечебного вмешательства и опасность полипрагматии при МС, перед клиницистами стоит еще одна задача – подбор лекарственных препаратов, оказывающих минимальное негативное воздействие на организм. В этой связи особенно привлекательны натуральные препараты из растительного сырья, которые отличаются от синтетических лекарств меньшим количеством побочных явлений, мягким и полисистемным воздействием на организм, благоприятными фармакоэкономическими характеристиками [27].

Одним из препаратов выбора для лечения и профилактики патологии гепатобилиарной системы у больных с МС является комбинированный препарат растительного происхождения Гепабене, обладающий комплексным гепатопротективным действием [15]. Заслуживает внимания препарат Хофитол (экстракт из свежих листьев артишока), также оказывающий много-

стороннее лечебное воздействие, в том числе при различных видах дислипидемий [27]. По мнению Е.И. Ткаченко и соавт. [21], Хофитол полностью соответствует требованиям современного подхода к коррекции проявлений МС, ассоциированного с НАЖБП.

Важным звеном в терапии МС и НАЖБП является нормализация кишечной микрофлоры. Лечение дисбактериоза может начинаться с назначения препаратов нормальной флоры, но лишь у пациентов с незначительными микробиологическими нарушениями, что соответствует дисбактериозу I–II степени. При дисбактериозе III степени, когда констатируется наличие избыточного бактериального роста, условно-патогенной микрофлоры и признаков воспалительных процессов в кишечнике, проведение микробной деконтаминации кишечника является необходимым и обязательным. Селективная деконтаминация кишечника может проводиться препаратом Интетрикс в течение 5 дней. Для восполнения состава нормальной кишечной микрофлоры целесообразно использовать поликомпонентные пробиотики Линекс и Бифиформ (курс – 2 недели). Одновременно с кишечными антисептиками и пробиотиками целесообразно использовать

пребиотики (Хилак-форте, лактулоза, пищевые волокна).

Своевременное и целенаправленное лечение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым (можно достигнуть исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений), а с другой – оно предшествует возникновению атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа – основных заболеваний, ответственных за повышенную смертность населения [29].

Таким образом, МС является серьезной медицинской и социальной проблемой современного общества. В ее решении должны принимать участие не только кардиологи и эндокринологи, но и специалисты различных профилей, и прежде всего гастроэнтерологи. Диагностические критерии МС постоянно пересматриваются, дополняются и видоизменяются. В свете представленных данных по обзору литературы становится очевидным, что при коррекции МС и его компонентов у больных необходимо учитывать функциональное состояние печени – «второго сердца» – и состояние микробиоценоза кишечника.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликовано в Верхневолжском медицинском журнале, 2012, т.10, вып.2., 11–15*

VII Международный конгресс – 2014

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**29-30 октября** г. Алматы  
Дом приемов «Бакшасарай»

**31 октября** г. Шымкент  
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,  
России, Украины**

Генеральный спонсор



Главный спонсор



**Направления Конгресса:**  
кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология,  
эндокринология,  
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,  
симпозиумы**

**По вопросам участия обращаться:**  
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)



# Оценка эффективности пантопразола и орнидазола в составе эрадикационной терапии при язвенной болезни



Есенжанова Г.М., Умарова С.У., Джумаханова М.Д.  
Кафедра пропедевтики внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова,  
г. Алматы.

Патология желудочного кислотообразования является причиной многих так называемых кислотозависимых заболеваний, среди которых заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, в частности, язвенная болезнь занимает одно из первых мест. В настоящее время язвенная болезнь относится к наиболее распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По материалам зарубежных и отечественных статистических исследований, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдает практически каждый 10-й житель европейских стран, США или России, причем тенденция к снижению частоты этих заболеваний прослеживается только в развитых странах [1, 2, 3].

Язвенная болезнь (ЯБ) – заболевание мультифакторного генеза, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее дуоденальной форме, большое значение придается инфекционному агенту – *Helicobacter pylori* (H. Pylori). Эпидемиологические данные, полученные в различных странах, свидетельствуют о том, что практически 100% язв, локализованных в ДПК, и более 80% язв желудочной локализации связаны с персистенцией H. pylori [4]. Учитывая широкую распространенность и наличие опасных осложнений, крайне важно повсеместное внедрение во врачебную практику современных методов диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний.

В настоящее время антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения H. Pylori – ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных рекомендациях (Маастрихтские соглашения:

1–4, соответственно 1996, 2000, 2005 и 2011 гг.). Кроме того, 4-Маастрихтским соглашением концепция последовательной эрадикационной терапии признана новым стандартом лечения хеликобактериоза и альтернативой классической тройной терапии. Суть последовательной терапии – это двухэтапная антибактериальная терапия (ингибитор протонной помпы + амоксициллин – 5 дней, далее кларитромицин – 5 дней с включением дополнительно препаратов нитромидазоловой группы) [5, 6].

Сегодня в арсенале врача имеются эффективные средства медикаментозного контроля желудочного кислотообразования – ингибиторы протонной помпы (ИПП), позволяющие поддерживать оптимальный уровень pH желудка в течение суток и обладающие минимумом побочных эффектов. ИПП являются последней генерацией антисекреторных средств, действующих непосредственно на протонную помпу

париетальной клетки, необратимо ингибируя ее активность и обеспечивая выраженный антисекреторный эффект независимо от природы кислотостимулирующего фактора.

Важным фактором в подборе лекарственных препаратов для лечения ЯБ желудка и ДПК является наличие препаратов генериков хорошего качества, что делает последовательную эрадикационную терапию доступной для всех слоев населения и обеспечивает успешное лечение.

Одним из препаратов, отвечающих современным требованиям, предъявляемым к ингибиторам протонной помпы, является пантопразол, который обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с другими препаратами. Пантопразол, в отличие от других ингибиторов протонной помпы, стабилен при более низких значениях pH. Кроме того, он имеет низкую активность к системе цитохрома P450, в меньшей степени взаимодействует с ней,



Рисунок 1.

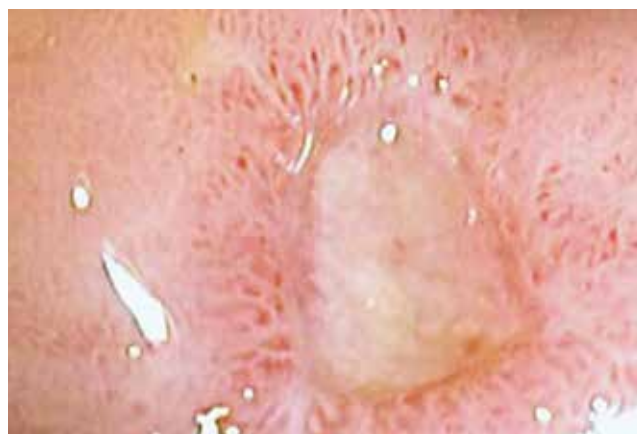


Рисунок 2.

чем другие ингибиторы. Результат – меньшее лекарственное взаимодействие с теми препаратами, которые также метаболизируются через систему цитохромов P450. Все это было показано на анализе большого числа исследований, выполненных согласно принципам доказательной медицины. По данным других исследователей, на фоне лечения препаратом пантопразол наблюдались купирование клинических симптомов, таких как изжога, отрыжка, боль и динамика регрессии деструктивных изменений эндоскопически [7, 8].

### Цель исследования

Оценить эффективность и переносимость четырехкомпонентной терапии с применением препаратов пантопразол и орнидазол (пантасан и дазолик соответственно, производства компании Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) в сочетании с амоксициллином и кларитромицином при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Материалы и методы исследования

Проведено общеклиническое обследование и лечение 28 больных с ЯБ желудка и ДПК, ассоциированных с *H. pylori*, находившихся на лечении в дневном стационаре терапевтического отделения ГКБ №4 г. Алматы.

Наличие язвенной болезни подтверждалось эндоскопическим исследованием (рис. 1, 2).

Ассоциирование патологии с

*H. pylori* подтверждалось иммунохроматографическим исследованием кала на *H. pylori* с применением тест систем CerTest *H. pylori*\*. Иммунохроматографическое исследование кала на *H. pylori* проводилось всем больным до лечения и после курса лечения.

Кроме того, всем больным с целью контроля побочного действия препаратов было проведено исследование общего и биохимического анализов крови.

В исследование включались больные, не получавшие ранее лечение традиционными общепринятыми схемами лечения язвенного процесса. У всех больных получено документально оформленное информированное согласие на лечение.

После верификации диагноза больным назначалась эрадикационная четырехкомпонентная терапия с применением следующих препаратов: пантасан (Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) в дозе 80 мг 2 раза в день; дазолик (Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) 500 мг 2 раза в день; амоксициллин 500 мг 2 раза в день; кларитромицин 250 мг 2 раза в день.

Лечение проводилось в течение 10 дней. Все больные хорошо перенесли лечение, побочных реакций не наблюдалось. Субъективно состояние всех больных улучшилось. Для объективизации эффективности лечения в динамике и после завершения эрадикационной терапии проводилось физикальное обследование, изучались клиническая симптоматика, общие и биохимические

показатели крови. Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании пантопрозола (пантасан) и орнидазола (дазолик) в комплексной терапии оценивали иммунохроматографическим исследованием кала с помощью тест систем CerTest *H. pylori* (Медио Art Lab).

### Результаты исследования

Из 28 больных 12 пациентов страдали ЯБ двенадцатиперстной кишки, остальные 16 – ЯБ желудка (рис. 3). Средний возраст больных составил  $47 \pm 5,3$  лет.

Основной контингент больных составили мужчины – 16 (57,2%), которые в анамнезе отмечали длительные командировки, сухоедение, курение и у 2 больных – злоупотребление алкоголем (рис. 4). Длительность заболевания у них составила  $12 \pm 1,2$  лет. У женщин (42,8%) в анамнезе имелись частые стрессовые ситуации. Длительность заболевания у женщин была меньше, чем у мужчин и составила  $7,3 \pm 0,8$  лет.

В клинической картине, независимо от возраста и пола, у всех больных до лечения основными жалобами были боли как ночные, так дневные и чувство жжения в эпигастриальной области, кроме того, беспокоили также тошнота, предшествующая рвоте (53%); аппетит был повышен в 43% случаев, а в 50% случаев больные отмечали запоры (рис. 5).

Объективно чаще всего отмечались следующие симптомы: обложенный язык выявлялся у 68% больных

\*тест-набор CerTest *H. pylori* компании CerTest Biotec, S.L (Испания). Генеральный представитель в Казахстане: ТОО Медио Art Lab, сайт: [www.medioartlab.kz](http://www.medioartlab.kz), эл.адрес: [info@medioartlab.kz](mailto:info@medioartlab.kz), тел/факс: +7 (727) 390-75-50, 232-48-89, 232-69-90).

с язвенной болезнью желудка, тогда как при дуоденальных язвах преобладал чистый с хорошо выраженными сосочками (72%). Пальпаторно в области эпи- и мезогастрия определялись повышенная чувствительность кожи и явление защитного мышечного напряжения, а также локальная болезненность. Симптом Менделя был положительным в 89% случаев.

Изучение показателей крови не выявило каких-либо изменений в динамике, свидетельствующих об отсутствии побочных действий принимаемых пациентами препаратов (табл. 1).

Эффективность лечения оценивалась следующим образом:

- По срокам рубцевания язвы – ЭГДС до лечения и контроль через 3, 4 недели после окончания лечения.
- По эрадикации *H. Pylori* – наличие *H. Pylori* изучалось исходно и через 4 недели после окончания курса лечения иммунохроматографическим исследованием кала с помощью тест систем CerTest *H. Pylori*.
- Клинически – по срокам купирования язвенного симптомокомплекса (дневных и ночных болей в животе, тошноты, рвоты, изжоги и запоров).

Безопасность и переносимость лечения оценивались по появлению и динамике побочных эффектов.

### Результаты лечения

Одним из критериев эффективности терапии служили сроки рубцевания язвы по данным ЭГДС. Если исходно дефекты слизистой оболочки при язвах желудка были округлой или овальной формы, при дуоденальных язвах – линейной, полигональной формы, с размерами в пределах от 0,5 до 1,5 см ( $m=6,2\pm0,66$  мм), то через 4 недели у 100% пациентов на месте

бывшего язвенного дефекта образовался рубец ярко-красного цвета с конвергенцией складок и зоной умеренной гиперемии.

Оценка эффективности эрадикации *H. Pylori* в динамике лечения показала, что эрадикационная терапия была эффективной в абсолютном большинстве случаев – 93%. Положительный тест на обсемененность *H. Pylori* был выявлен лишь у 2 пациентов (7,0%), что не противоречит данным литературы: в 2–7% случаев у людей имеется устойчивость к антибиотикам. Тем не менее, эндоскопическое исследование у этих же больных через 4 недели продемонстрировало полное заживление язвенного дефекта. В плане дальнейшего наблюдения данным больным предусмотрено бактериологическое исследование на чувствительность к антибиотикам с последующим повторным курсом лечения.

При изучении клинической симптоматики выявлено следующее: субъективно состояние всех больных улучшилось – боли и изжога купировались у 78% больных в течение 5–7 дней. К концу курса лечения исчезновение всех жалоб отметили 100% больных.

Безопасность и переносимость лечения оценивались по появлению и динамике побочных эффектов. За время наблюдения ни у одного из больных не наблюдались побочные действия препаратов в виде желу-

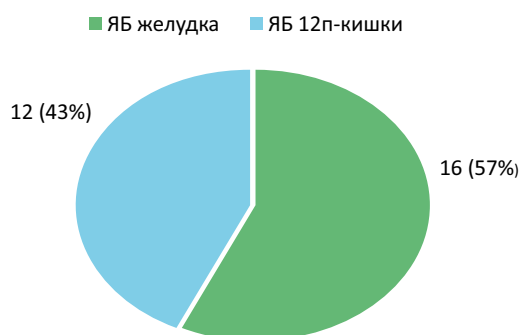


Рисунок 3. Формы язвенной болезни (ЯБ) у наблюдавшихся больных (n=28)

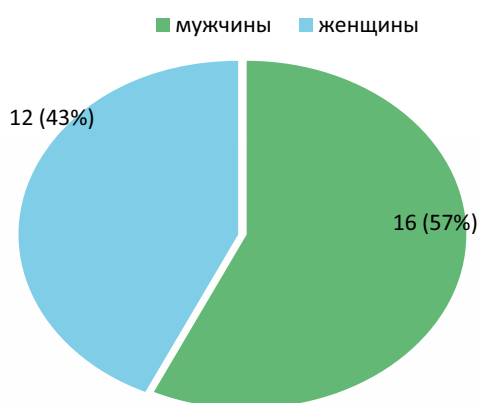


Рисунок 4. Половой состав больных с ЯБ (n=28)

дочной и/или кишечной диспепсии, признаков нарушения центральной нервной системы (головная боль, головокружение), кожных проявлений (сыпь и зуд). Кроме того, отсутствие побочного действия препаратов подтверждается изучением показателей крови: трансаминаз (АСТ, АЛТ), глюкозы, амилазы плазмы, эритроцитов и гемоглобина. Динамика этих показателей крови на фоне терапии носили недостоверный характер и оставались в пределах физиологической нормы (рис. 6).

### Заключение

Результаты исследования эффективности эрадикационной терапии с применением

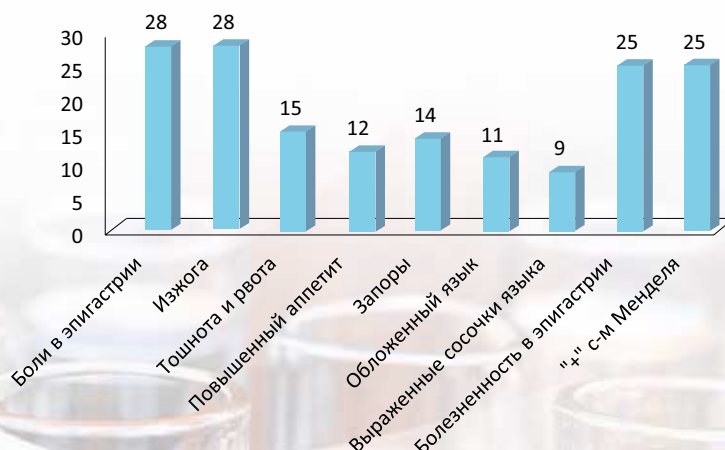


Рисунок 5. Частота клинических проявлений у больных ЯБ (n=28)



Таблица 1. Показатели анализа крови в динамике эрадикационной терапии

Показатель	До лечения	После лечения	P
АСТ, нмоль*сек/литр (N до 180)	112±37,7	82,4±8,5	>0,05
АЛТ, нмоль*сек/литр (N до 180)	136±48,6	73±48,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,0	5,1±1,1	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л (N до 20,8)	18,6±1,4	17,4±1,9	=0,02
Амилаза, МЕ/л	5,0±1,7	5,2±1,1	>0,05
Эритроциты, х 10	4,2±0,2	4,3±0,3	>0,05
Гемоглобин, г/л	135±1,0	137±10,7	>0,05

пантопразола и орнидазола в схеме лечения с кларитромицином и амоксициллином показали высокую эффективность данных препаратов в лечении обострения язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*. Улучшение общего состояния больных и исчезновение таких симптомов, как боль, изжога у 78% пациентов, связанных с обострением ЯБЖ и ЯБ ДПК в течение 5–7 дней после начала лечения, а к концу лечения всех симптомов у 100% больных было клинически значимым. Рубцевание язвы (стадия полного заживления) за 4 недели наступило у всех пациентов (100%) после окончания проводимой эрадикационной терапии. У 93% больных результат иммунохроматографического исследования кала на наличие *H. pylori* через месяц после проведенной эрадикационной терапии оказался отрицательным, что соответствует современным литературным данным. Отсутствие положительной эрадикации у 2 больных (7%) не противоречит имеющимся данным в доступной нам литературе и по-

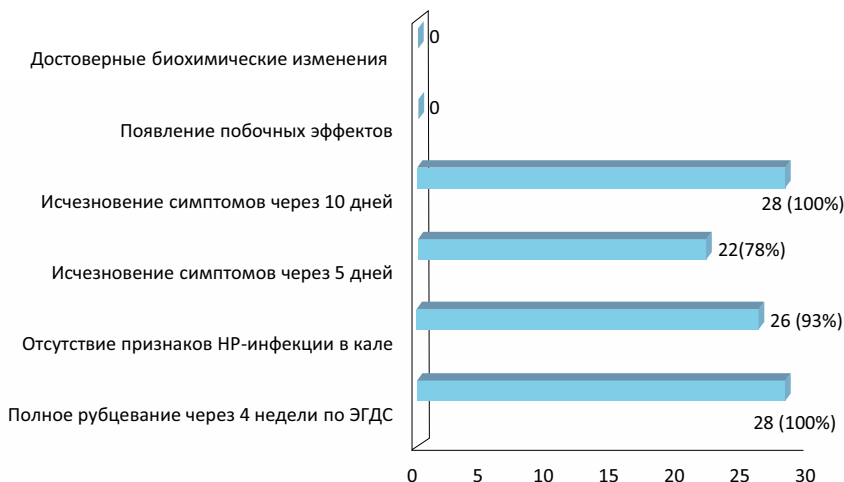


Рисунок 6. Оценка критериев эффективности эрадикационной терапии больных ЯБ (n=28)

видимому подтверждает заключение 4-Маастрихтского соглашения о «регионах с высокой устойчивостью к отдельным антибиотикам».

Проведенное исследование показало хорошую безопасность и переносимость комбинации препаратов в целом, что подтверждалось отсутствием побочных клинических и лабораторных проявлений.

Таким образом, четырехкомпонентная схема эрадикационной те-

рапии с применением препаратов «Пантасан» и «Дазолик» в сочетании с амоксициллином и кларитромицином показала не только достаточно высокие клинические возможности препарата, но и их хорошую переносимость, и может быть рекомендована для широкого применения при лечении обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве высокоэффективного и безопасного метода лечения.

### Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс; 2001.
- Лапина Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2001; 1:21–26.
- Гастроэнтерология. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа, 2013, 480 с.
- Щербаков П.Л., Кашников В.С. и др. Лечение заболеваний, ассоциированных с *H. Pylori* // Лечащий врач. –2010; 7:6–11.
- Исаков В.А. Маастрихтское соглашение 1У. 17.11.2011.
- Внутренние болезни. Система органов пищеварения. А.В. Струтынский, Г.Е. Ройтберг. МедПресс-Информ, 2014, 560 с.
- Лебедева Е.Г., Маев И.В. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ИПП в лечении ГЭРБ. Лечащий врач. –2011; 7.
- Пахомова И.Г. Клинические возможности Сапраза.//Эффективная фармакотерапия. –2008; 1:С.51–53.

# Пантасан ай.ви.



(Пантопразол 40 мг лиофилизированный порошок во флаконах для внутривенного введения)

**Точный, Мощный, Без взаимодействий**

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Торговое название

Пантасан ай. ви.

### Международное непатентованное название

Пантопразол

### Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

40 мг в комплекте с растворителем натрия хлоридом 0.9%, 10 мл

### Состав

активное вещество – пантопразола натрия оксидогидрат 43,248 мг (эквивалентно пантопразолу 40 мг).

Растворитель: натрия хлорид, вода для инъекций.

### Описание

Белый или почти белый лиофилизат.

### Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты и препараты для лечения гастроэзофагеального рефлюкса (GORD). Ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ А02ВС02

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

Пантопразол имеет линейную фармакокинетику. Фармакокинетика не изменяется после однократного или повторного введения, в отличие от омепразола, у которого после как внутривенного, так и перорального применения наблюдалась нелинейная кинетика.

После инфузии с постоянной скоростью в течение 15 минут или внутривенной инъекции в течение 2 минут концентрация пантопразола снижается биэкспоненциально. Примерно через 15 минут после окончания инъекции/инфузии, первоначальная фаза быстрого распределения сменяется фазой конечной элиминации с периодом полувыведения около 1 часа. Общий плазматический клиренс пантопразола составляет примерно 0,1 л/ч/кг. Объем распределения составляет примерно 0,15 л/кг.

Около 98% пантопразола связывается с белками плазмы. Препарат большей частью метаболизируется в печени. Почечная элиминация является основным путем выведения (около 80%) метаболитов пантопразола; остальная часть выводится с калом. Основным метаболитом как в плазме, так и в моче является диметилпантопразол, который конъюгируется с сульфатом. Период полувыведения основных метаболитов (около 1,5 ч) сильно не отличается от периода полувыведения пантопразола.

Фармакокинетика пантопразола не изменяется в заметной степени при почечной недостаточности. Но его метаболизм и элиминация могут быть нарушены у больных с печеночной дисфункцией.

#### Фармакодинамика

Пантасан ай. ви. – ингибитор Н<sup>+</sup>–К<sup>+</sup>–АТФ-азы. Снижает уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в желудке. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, такое снижение желудочной секреции повышает чувствительность микроорганизма к антибиотикам. Пантасан ай. ви. Обладает собственной противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori*.

### Показания к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения
- *Helicobacter pylori* – ассоциированные заболевания желудка
- гастропатии, вызванные применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)
- синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической желудочной гиперсекрецией
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

### Способ применения и дозы

Перед инъекцией содержимое флакона следует разбавить 10 мл растворителя. Этот раствор может быть введен внутривенно струйно или внутривенно капельно после смешивания его со 100 мл физиологического раствора, 5% или 10% раствора глюкозы. Средняя терапевтическая доза составляет 40 мг/сут.

Максимальная доза – 80 мг/сут.

Продолжительность курса терапии не должна превышать 8 недель.

### Побочные действия

- головная боль, головокружение, слабость, беспокойство, астения, нервозность, нарушение сна, эмоциональная лабильность, сонливость
- нарушение зрения, амблиопия, диплопия, ушная боль, извращение вкуса, звон в ушах
- сухость во рту, афтозный стоматит, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, метеоризм, анорексия, колит, гипербилирубинемия, икота
- повышение активности печеночных ферментов (трансаминазы, глутамилтранспептидазы)
- загрудинная боль, кардиоспазм
- анемия, железодефицитная анемия, талассемия, анемия, носовые кровотечения

- бронхит, ларингит, астма
- артриты, боли в спине и суставах
- дизурия, глюкозурия, почечная колика, нарушение мочеиспускания
- кожная сыпь, зуд, крапивница или ангионевротический отек, отек лица, лихорадка, озноб

### Единичные случаи

- миалгии

- дисменорея

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к пантопразолу или другому компоненту препарата
- диспепсия неврастического генеза
- злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном назначении Пантасана ай. ви. и лекарственных средств с pH зависимой абсорбцией, например кетоконазола, могут наблюдаться изменения их всасывания. До сих пор не было отмечено значимых клинических взаимодействий с другими лекарствами. По сравнению с омепразолом и пансопразолом, Пантасан ай. ви. меньше взаимодействует с цитохромом P450.

Не отмечалось подавление метаболизма при совместном приеме Пантасана ай. ви. с антипиретином, диазепамом, фенитоином, пироксикамом, карбамазепином, нифедипином, кофеином, диклофенаком, этанолом, глицерилфосфатом, метопрололом, напроксеном, фенпрокулоном, теофилином, дигоксином и пероральными контрацептивами. Совместный прием Пантасана ай. ви. и варфарина не оказывает влияния на коагуляционные факторы варфарина.

Не отмечено конкурентного взаимодействия Пантасана ай. ви. с антацидными препаратами.

### Особые указания

Перед лечением язвы желудка должна быть исключена возможность злокачественного новообразования желудка и пищевода, так как лечение при помощи пантопразола может уменьшить выраженность симптомов, и это отсрочит постановку правильного диагноза. В связи с этим до начала и после окончания терапии обязателен эндоскопический контроль (при необходимости – с биопсией).

При применении у пациентов с нарушениями функции печени следует регулярно контролировать активность печеночных ферментов в плазме крови и при ее повышении отменить пантопразол.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортом или потенциально опасными механизмами.

### Передозировка

Случаев передозировки инъекционной формой пантопразола не отмечалось.

Лечение – симптоматическое. Гемодиализ неэффективен.

### Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

40 мг в комплекте с растворителем натрия хлоридом 0.9%, 10 мл.

По 45 мг лиофилизата во флаконах из бесцветного стекла, закупоренных бромбутиловыми пробками и закатанными алюминиевыми крышками с цветной защелкивающейся крышкой.

По 10 мл растворителя в ампулу из полиэтилена высокой плотности.

На каждый флакон и ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной.

По 1 флакону в комплекте с 1 ампулой с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света, месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

САН Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Юридический адрес:

Acme Plaza, Andheri-Kurla Road,

Andheri (E), Mumbai 400 059, Индия

Адрес местонахождения производства:

Халол-Барода Хайвей, Халол-389 350, Гуджарат, Индия



Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тулебаева, 38

Тел.: 8 (727) 250-92-35, 250-33-64

E-mail: sunalmaty@intelsoft.kz





# Антибиотики и пробиотики: конкуренты или синергисты?



Захаренко С.М.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Ожидания скорой «победы над инфекционными болезнями», появившиеся в середине XX в. в связи с успехами вакцинопрофилактики и активной разработкой антимикробных препаратов, в XXI в. уже не выглядят столь реальными. Существенное замедление темпов не только внедрения новых антибактериальных препаратов, но и их разработки в конце прошлого века привело к тому, что ежегодно появляется все меньше и меньше новых антибиотиков, одобренных к применению для людей. Так, если в 1983–1987 гг. одобрены FDA 16 новых препаратов, то в 1993–1997 гг. – только 10, а в 2008–2012 гг. – всего 2 [1].

К числу проблем, связанных с применением антибиотиков, относятся отсутствие однозначно эффективного препарата и универсальной схемы терапии для конкретной клинической ситуации; рост антибиотикорезистентности; утрата для многих нозологических форм таких препаратов, как левомецетин, ампициллин, котримоксазол, тетрациклины; распространение фторхинолон-резистентных штаммов; рост резистентности к  $\beta$ -лактамам препаратов за счет  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра у *Enterobacteriaceae*; увеличение частоты обнаружения полирезистентных штаммов [2].

Еще в 2009 г. ВОЗ выделила 3 группы критически важных антимикробных препаратов – фторхинолоны, цефалоспорины III и IV поколений и макролиды [3]. Именно эти группы препаратов составляют основу лечения многих инфекционных заболеваний человека. По мнению Сэлли Дэвиса (2013), проблема антибиотикорезистентности должна быть включена правительством Великобритании в перечень национальных угроз наряду с пандемией гриппа, терроризмом, цунами и т.д. [4].

Но не только рост резистентности необходимо принимать во внимание. Нежелательные эффекты применения антимикробных средств, в т.ч. антибиотик-ассоциированные состояния, в частности диарея (ААД), и аллергические реакции, повышение стоимости терапии и, наконец, замедленное выздоровление – это не менее значимые негативные стороны нерациональной и/или неэффективной антимикробной терапии.

Помимо объективных причин появления проблем антибиотикотерапии существуют и субъективные, к которым можно отнести чрезмерное расширение показаний к применению антимикробных препаратов, сле-

дующее за симптомом или диагнозом, мнимая профилактика осложнений и др.

К созданию национальных стратегий, нацеленных на открытие, развитие и определение механизмов эффективных альтернатив антибиотика, в каждой стране призывают и специалисты в области ветеринарии [5], среди рассматриваемых альтернатив – пре- и пробиотики [6].

Чаще всего проблема выбора между антибиотиком и пробиотиком возникает при лечении пациентов с диарейным синдромом разной этиологии. Вместе с тем роль антибиотиков при лечении, например, острых кишечных инфекций неоднозначна и зависит от конкретной клинической ситуации. Так, при инвазивных кишечных инфекциях, вызванных шигеллами, отчасти эшерихиозе, вызванном энтероинвазивными эшерихиями, антибиотик во многом определяет прогноз заболевания и темпы санации организма от возбудителя. В то же время при вирусных диареях или заболеваниях, вызванных энтеротоксигенными эшерихиями, большее значение имеет рациональная патогенетическая, прежде всего регидратационная, терапия. Но и первая, и вторая группы заболеваний сопровождаются нарушением микробиоценоза кишечника, и для лечения этих пациентов могут успешно применяться пробиотические препараты.

В ходе анализа итогов вспышки эшерихиоза, вызванного *Escherichia coli* O104:H4 в мае 2011 г. в Германии, установлено, что применение фторхинолонов и котримоксазола сопровождается наибольшим риском развития гемолитико-уремического синдрома, а наиболее безопасными и эффективными оказались карбапенемы и рифаксимин [7]. При этом рифаксимин,



помимо собственно антимикробного действия, существенно уменьшает экспрессию факторов патогенности патогенных эшерихий [8]. Но и пробиотические штаммы, в частности *L.acidophilus La5*, за счет секретируемых продуктов нарушают работу QS-системы ЕНЕС О157 и уменьшают активность генов, отвечающих за вирулентность (колонизацию) патогена, не увеличивая при этом риск активации литического фага [9].

Пробиотики занимают принципиально важное место в терапии острых кишечных инфекций у детей. Преимущества применения *L.rhamnosus strain GG*, *E.faecium SF68*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus* и др. при ротавирусной инфекции и остром гастроэнтерите подтверждены во многих контролируемых исследованиях [10]. У взрослых чаще всего эффективным оказывалось применение комплексных препаратов на основе энтерококков (*E.faecium*), стрептококков (*Streptococcus thermophilus*) в комбинации с бифидобактериями и лактобациллами (VSL#3, Линекс, например) или сахаромикетов (*Saccharomyces boulardii*, энтерол). Выбор конкретного пробиотического препарата обусловлен рядом причин, однако при диареях большей эффективностью обладают комплексные пробиотики.

Так, по данным Н.М. Грачевой (2007), применение препарата Линекс у детей достоверно ( $p<0,05$ ) сокращает длительность общей инфекционной интоксикации ( $2,1\pm0,11$ ,  $2,8\pm0,12$  и  $2,4\pm0,11$  сут.), диспептических проявлений ( $3,5\pm0,15$ ,  $4,1\pm0,24$  и  $3,9\pm0,15$  сут.) и способствует нормализации стула в более ранние сроки ( $3,6\pm0,18$ ,  $4,3\pm0,24$  и  $4,2\pm0,18$  сут.) в сравнении с бифидобактерином или лактобактерином соответственно [11].

К выписке из стационара при острой кишечной инфекции ликвидируется возбудитель кишечной инфекции, купируется синдром общей инфекционной интоксикации, восстанавливается водно-электролитный баланс. Однако не вызывает сомнений, что даже после относительно легкого эпизода заболевания у значительной части больных остаются незавершенными репаративные процессы в кишечнике, нуждается в поддержке пристеночное и полостное пищеварение, не восстановлена микроэкология, не нормализован кишечный транзит и не разрешены полностью иммуно-патологические процессы. Дальнейшая антимикробная терапия не может решить эти задачи. В то же время рациональное применение пробиотиков будет способствовать скорейшему завершению патологических процессов в кишечнике.

По данным Н.М. Грачевой (2007), у больных, получавших Линекс, выявлена большая активность репаративных процессов в слизистой оболочке толстой кишки, и у 12,5% пациентов уже к моменту выписки из стационара удалось добиться восстановления кишечного микробиоценоза (по данным классического микробиологического исследования) [11].

Одним из вариантов острой кишечной инфекции, при котором возникает необходимость выбора между применением антибиотиков и пробиотиков, является диарея путешественников (ДП).

Профилактический прием антибиотиков, несмотря на высокий уровень защиты, все же не рекомендуется для здоровых, без факторов риска путешественников [12, 13]. В 1985 г. на согласительной конференции Национального института здравоохранения (США) были приняты рекомендации по ограничению широкого применения антибиотиков системного действия в связи с высоким потенциальным риском неблагоприятных реакций, в т.ч. ростом резистентности. Широкое распространение случаев ДП, вызванной резистентными штаммами, явилось причиной отказа от применения для профилактики доксициклина [14], триметоприм-сульфаметоксазола [15, 16] и ампициллина [17]. Следует учитывать, что антибиотики не эффективны при вирусных и паразитарных диареях, кроме того, их прием дает ложное ощущение защищенности и делает «пищевое поведение» более рискованным, а прием миллионами путешественников этих препаратов увеличивает число регистрируемых нежелательных лекарственных реакций, приводит к росту числа случаев антибиотик-ассоциированных диарей. Наиболее оправдана антибиотикопрофилактика в группах высокого риска – у пациентов с иммунодефицитом, например.

В настоящее время для профилактики ДП рекомендованы несколько групп антимикробных препаратов. Применяются фторхинолоны – в однократной суточной дозе 400 мг норфлоксацин [18] или 250 мг ципрофлоксацин [19] – с профилактической эффективностью до 90%. Однако общая продолжительность профилактического приема фторхинолонов не должна превышать 3 нед. [20, 21]. Наблюдение за уровнем резистентности выделяемых штаммов показало, что уже в 1990-е гг. стали обнаруживаться штаммы *C.jejuni* и *E.coli*, резистентные к фторхинолонам [22–24]. Вместе с тем фторхинолоны и сегодня остаются эффективным средством профилактики ДП у лиц с сопутствующими заболеваниями и другими значимыми факторами риска. При этом не следует забывать о встречающихся (хотя и нечасто) побочных эффектах (фотодерматит, кожная сыпь, вагинальный кандидоз, анафилаксия и др.) [25, 26].

Существенное влияние макролидов на микрофлору кишечника и ротоглотки в сочетании с быстрым формированием резистентности к ним у энтеропатогенов ограничивают возможность длительного применения, например кларитромицина, для профилактики ДП [27–30].

Невсасывающийся антибиотик с широким спектром активности в отношении эшерихий и других частых этиологических агентов ДП – рифаксимин [31], продемонстрировавший высокую эффективность при путешествиях в Мексику, Гватемалу и Кению и занимающий сегодня одно из ведущих мест в профилактике ДП.

Пристальное внимание к группе пробиотиков привлечено в связи с отличным профилем их безопасности, возможностью применения в разном возрастном диапазоне и (при необходимости) одновременно с антимикробными препаратами, наличием удобных лекарственных форм, довольно низкой стоимостью

[32]. По мнению большинства исследователей, именно пробиотики идеально подходят для самолечения при путешествиях, особенно для лиц из групп высокого риска (дети и беременные). Мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований показал, что при применении пробиотиков с целью профилактики ДП ни в одном случае не было отмечено развития бактериемии, серьезных побочных реакций и т.д. [33]. Лишь в одном исследовании сообщается о боли в животе у 2% получавших *Lactobacillus GG* [34].

Вместе с тем в связи с чрезвычайным разнообразием пробиотиков, сложностью проведения масштабных исследований, охватывающих различные регионы и сезоны, объем накопленной к настоящему времени достоверной информации невелик и касается лишь ограниченного числа пробиотических штаммов.

Анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4709 путешественников, показал, что пробиотики могут значимо снижать риск развития ДП (относительный риск  $RR=0,85$ ; 95% ДИ 0,79–0,91;  $p<0,001$ ) [33]. Профилактический прием пробиотиков рекомендуется начинать за 3–5 дней до начала поездки и продолжать до конца путешествия. Как показывает анализ, необязательно использовать максимальные рекомендованные дозы пробиотиков.

Эффективность монопробиотиков на основе лактобацилл неоднозначна. Так, при использовании у взрослых *Lactobacillus GG* ( $2 \times 10^9$  КОЕ/сут.) отмечен нестабильный результат, определявшийся различными факторами, в т.ч. и городом, в котором отдыхали туристы. Например, в группе туристов, посетивших Аланию (Турция), частота ДП снизилась с 39 до 24%, в то время как в Мармарисе разница оказалась несущественной – 38,9% против 42,3% при назначении плацебо [35]. В другом исследовании частота диареи снизилась с 7,4 до 3,9% ( $p=0,05$ ) [34].

Эффективность пробиотиков только на основе *L.acidophilus* или *Lactobacillus fermentum* KLD незначительно превосходила плацебо: соответственно 25,7 и 23,8% против 24% [36]. В то же время назначение смеси *L.acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* и *Streptococcus thermophiles* при поездках в Египет позволило снизить частоту ДП с 71 до 43% по сравнению с плацебо ( $p<0,001$ ) [37].

В определенной степени аналогом такой комбинации является препарат Линекс, содержащий жизнеспособные лиофилизированные бактерии *L.acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*. Введение в пробиотическую композицию из лактобацилл и бифидобактерий именно энтерококков оправданно с точки зрения повышения как эффективности препарата, так и безопасности. Отсутствие факторов вирулентности у энтерококков, входящих в состав таких препаратов, как Линекс и Ламинолакт, подтверждено не только в ходе доклинических и клинических испытаний, но и в последующих исследованиях [38, 39].

Естественные механизмы устойчивости штаммов к антимикробным препаратам позволяют при не-

обходимости применять Линекс не только для профилактики, но и для последующей комбинированной терапии ДП. Так, *L.acidophilus*, входящие в состав препарата Линекс, характеризуются видовой устойчивостью к гентамицину, канамицину, стрептомицину; низкой чувствительностью к бацитрацину, клиндамицину, амоксициллину/клавуланату [40], а *Enterococcus faecium* – к линкомицину, канамицину, клиндамицину, амоксициллину (амоксициллину/клавуланату) клоксациллину, эритромицину, ампициллину, рифампицину и пенициллину. Повторный анализ чувствительности пробиотических штаммов из состава препарата Линекс к антимикробным препаратам, проведенный М.В. Сухоруковой и соавт. (2012), подтвердил, что эти штаммы сохраняют чувствительность как минимум к двум антимикробным препаратам, у них не обнаружены гены резистентности в мобильных фрагментах генома, что позволило авторам сделать вывод о крайне низкой вероятности передачи детерминант устойчивости от штаммов-пробиотиков другим видам бактерий [41]. Для профилактики ДП прием препарата (по 1–2 капсулы 3 р./сут. в зависимости от возраста) начинают за 3–5 дней до поездки и продолжают в течение всего путешествия.

Продолжение приема пробиотика даже в случае развития ДП (уже в лечебной дозировке) рассматривается как вариант комплексного лечения, которое пациент может проводить самостоятельно, до обращения к врачу. В таких случаях продолжение приема пробиотика является мерой предупреждения развития антибиотик-ассоциированных заболеваний. Такие исследования проведены по пробиотикам на основе *L.acidophilus* [42, 43], *L.acidophilus La5* [44], *E.faecium SF68* или *Streptococcus faecium SF68* [45], пробиотической композиции Линекс [46].

Стратегия профилактики антибиотик-ассоциированных состояний также исходит из большей эффективности применения пробиотиков, чем антибиотиков. Невозможность предсказать, какой будет целевая группа микроорганизмов, вовлеченных в патологический процесс, дополнительное подавление нормофлоры – эти факторы существенно ограничивают эффективность назначения антимикробных средств данной категории пациентов. Пробиотики же в этой клинической ситуации способствуют восстановлению нормофлоры и ферментативной активности, оказывают противовоспалительный эффект и многое другое. По аналогии с ДП начинать прием пробиотиков следует за несколько дней до назначения антибиотиков.

Анализ 63 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 11 811 пациентов, показал, что прием пробиотиков значимо снижает риск ААД ( $RR, 0,58$ ; 95% CI, 0,50–0,68;  $P<0,001$ ; I(2)) [47]. К аналогичному выводу пришли авторы и второго мета-анализа, опубликованного в 2012 г. На основании изучения 34 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4138 пациентов, установлено, что относительный риск ААД в группе пробиотиков

против плацебо составил 0,53 (95% CI 0,44–0,63; NNT равно 8; 95% CI 7–11), а при эрадикации *Helicobacter pylori* относительный риск составил 0,37 (95% CI 0,20–0,69), а NNT – 5 (95% CI 4–10) [48].

Для достижения максимального эффекта в таких клинических ситуациях следует использовать максимальные разрешенные дозы пробиотика. Так, при назначении двойной дозы пробиотика, содержащего 50 млрд. КОЕ живых лактобацилл *Lactobacillus acidophilus* CL1285 и *Lactobacillus casei* LBC80R Bio-K+ CL1285, за 36 ч. до начала приема антибиотика с последующим приемом в течение всей антибиотикотерапии и еще 5 дней частота ААД составила 15,5%, частота *C.difficile* инфекции – 1,2%, длительность ААД – 2,8 сут. В то же время при назначении одной дозы препарата эти показатели были достоверно хуже – 28,2, 9,4% и 4,1 сут. [49]. Максимальная профилактическая эффективность при назначении препарата Линекс с первого дня антибактериальной терапии, по данным проф. С.В. Бельмера (2004), составляет 54,5% [46]. Наилучший терапевтический эффект достигается при приеме препарата Линекс в течение 21 сут. (88,9%) [46] и энтерола – в течение 28 сут. [50].

Не менее интересным и важным явился результат мета-анализа эффективности применения про-

биотиков при эрадикации *H.pylori*. Если увеличение продолжительности тритерапии с 7 до 10 или 14 сут. повышает частоту эрадикации на 4 и 5–6% соответственно, то дополнительное применение пробиотиков на основе лактобацилл или *S.boulevardii* увеличивает частоту эрадикации в среднем на 10% (5–15%) [51]. Предпочтение отдают комплексным препаратам на основе бифидобактерий и лактобацилл (эффективными считаются дозы минимум  $10^7$  (чаще  $5-8 \times 10^9$ ) и максимум  $1,4 \times 10^{10}$  КОЕ в сут. (длительность терапии пробиотиками – минимум 7 сут. (чаще 14 сут.)) или назначению энтерола в суточной дозе 1 г на протяжении 14 дней.

Таким образом, антибиотики и пробиотики сегодня не должны рассматриваться как несовместимые группы препаратов или антагонисты. Там, где возникают проблемы из-за применения одной из групп лекарственных средств, могут выявиться преимущества другой. И лишь их совместное рациональное использование создает предпосылку для достижения максимального результата в широком спектре клинических ситуаций. Наиболее эффективным является применение пробиотиков при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта, в частности, сопровождающихся диареей.

## Список литературы

1. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives // Clinical Infectious Diseases. 2011. Vol.52 (S5). P.397–428.
2. Rossolini G.M., Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy // Clin Microbiol Infect. 2008 Dec Vol.14. Suppl 6. P.2–8.
3. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. WHO. 2nd Revision, 2009.
4. The antibiotic alarm // Nature. 2013, 12 March.
5. Stanton T.B. A call for antibiotic alternatives research // Trends in Microbiology. 2013. Vol.21(3). P.111–113.
6. Allen H.K., Levine U.Y., Looft T., Bandrick M., Casey T.A. Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals // Trends in Microbiology. 2013. Vol.21 (3). P.114–119.
7. Bielaszewska M., Idelevich E.A., Zhang W., Bauwens A., Schaumburg F. et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain //Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun. Vol.56 (6). P.3277–3282.
8. Brown E.L., Xue Q., Jiang Z.D., Xu Y., Dupont H.L. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles // Antimicrob Agents Chemother. 2010 January. Vol.54 (1). P.388–396.
9. Medellin-Pena M.J., Wang H., Johnson R., Anand S., Griffiths M.W. Probiotics Affect Virulence-Related Gene Expression in Escherichia coli O157:H7// Appl Environ Microbiol. 2007 July. Vol.73 (13). P.4259–4267.
10. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics // Am J Clin Nutr. 2001 Feb. Vol.73 (2 Suppl). P.430–436.
11. Грачева Н.М., Аваков А.А., Партин О.С., Щербаков И.Т., Соловьева А.И. Современное лечение диарей различного генеза с использованием пробиотических препаратов // Инфекционные болезни. 2007. Т.5. №1. С.47–53.
12. Sack R., Santosham M., Froehlich J. et al. Doxycycline prophylaxis of travelers' diarrhea in Honduras, an area where resistance to doxycycline is common among enterotoxigenic Escherichia coli// Am. J. Trop. Med. Hyg. 1984. Vol.33. P.460–466.
13. Soonawala D., Vlot J., Visser L. Inconvenience due to travelers' diarrhea: a prospective follow-up study // BMC Infect. Dis. 2011. Vol.11. P.322–332.
14. Spies L.A. Traveler's diarrhea: an update on prevention and treatment// J. Midwif. Wom. Health. 2008. Vol.53 (3). P.251–254.
15. Steffen R., Van der Linde F., Gyr K., Schar M. Epidemiology of diarrhea in travelers // JAMA. 1983. Vol.249. P.1176–1180.
16. Taylor D., Connor B., Shlim D. Chronic diarrhea in the returned traveler// Med. Q. North. Am. 1999. Vol.83. P.1033–1052.
17. Von Sonnenburg F., Tornieporth N., Waiyaki P. et al. Risk and aetiology of diarrhea at various tourist destinations // Lancet. 2000. Vol.356. P.133–134.
18. World Health Organization. The World Health Report 1996: report of the Director-General. Geneva: WHO. 1996. P.5.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>  
Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, №13, 2013, с.705-708



# Печень как орган–мишень: чем мы можем помочь пациенту

Грищенко Е.Б., Щекина М.И.  
ГК «МЕДСИ», г. Москва

Патология печени различного генеза является широко распространенной причиной заболеваемости и смертности населения. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов лежит повреждение мембранных структур тем или иным образом, что делает обоснованным применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и тормозящих их деструкцию. Представитель нового поколения фосфолипидов (ФЛ) с доказанным гепатопротективным действием и холестеринснижающими эффектами препарат Резалют® эффективен при поражении печени различной этиологии.

## Введение

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в гастроэнтерологии. Патология печени чрезвычайно широко распространена и представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. За последние 20 лет прослеживается отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих той или иной печеночной патологией. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Хронические заболевания печени включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Основными этиологическими факторами поражений печени признаны: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков, и в пер-

вую очередь алкоголя и лекарств. Рост заболеваемости вирусными гепатитами вызван распространенностью наркомании, несоблюдением правил гигиены, недостатком информации о путях заражения и мерах защиты. А возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, распространенность ожирения, ухудшающаяся экологическая обстановка позволили вывести эти этиологические факторы на второе место по значимости в развитии хронических поражений печени.

На этом фоне эффективное лечение и профилактика заболеваний печени становятся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Возможности этиотропной терапии разной патологии печени весьма ограничены. Поэтому роль патогенетической терапии гепатитов разной этиологии, в т.ч. вирусных, занимает лидирующее место. С этой целью используют ЛП различных фармакологических групп, т.н. гепатопротекторы, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, по-

вышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов – повреждение мембранных структур, что делает обоснованным применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, тормозящих деструкцию клеток. Такой направленностью действия обладают фосфолипидные препараты.

Фосфолипиды – это высокоспециализированные липиды, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур организма. Гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как одни из ведущих звеньев патогенеза поражений пе-

чени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенными жирными кислотами гепатоцитов, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов.

Таким образом, действие ЭФЛ заключается:

- в восстановлении структуры мембран гепатоцитов;
- антифибротическом эффекте за счет предотвращения аккумуляции коллагена;
- нормализации метаболизма липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеидов;
- ингибировании перекисного окисления липидов;
- гиполипидемическом эффекте;
- гипогликемическом эффекте.

Вниманию читателей мы хотели бы представить взятые из нашей повседневной практики клинические случаи наиболее часто встречаемых поражений печени, наглядно отображающих реальную картину этой широко распространенной проблемы.

### **Клинический случай №1. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени**

Этиологическую роль в развитии заболеваний печени могут играть самые разнообразные факторы, в т.ч. вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание, хронические заболевания пищеварительной системы и др.

Для последнего десятилетия характерно повышение пристального внимания к проблеме метаболического синдрома (МС) и тесно связанной с ним неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это обстоятельство обусловлено не только ростом заболеваемости во многих странах мира, ухудшением качества жизни пациентов,

но и особой ролью в патогенезе ожирения, сахарного диабета (СД) и нарушений липидного обмена. МС предшествует возникновению СД 2-го типа и атеросклероза – заболеваний, которые в настоящее время являются основными причинами повышенной смертности населения. В свою очередь одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом (АС), являются нарушения липидного обмена (атерогенная дислипидемия).

Современные подходы к терапии заболеваний печени при МС должны не только улучшать функциональное состояние печени и предотвращать развитие фиброза у больных с НАЖБП, но и параллельно устранять высокий атерогенный потенциал липидного спектра для профилактики развития сердечно-сосудистых катастроф.

Пациентка Р. 42 года обратилась в КДЦ к терапевту с жалобами на умеренную слабость, снижение работоспособности; метеоризм, тошноту, нарушение стула, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, возникающие на фоне погрешностей в диете; головные боли с локализацией в затылочной области, мелькание мушек перед глазами, возникающие на фоне повышения артериального давления (АД) максимально до 185/100 мм рт.ст.

Согласно данным анамнеза впервые подъемы АД стали беспокоить пациентку в возрасте 34 лет с максимальными значениями 140–150/90 мм рт.ст. Сопровождались сильными головными болями. В дальнейшем подъемы АД участились, а в последние 2 года стали носить постоянный характер с колебанием АД от 145/90 до 185/100 мм рт.ст. Пациентка обращалась к терапевту по месту жительства, назначения врача не соблюдала. Самостоятельно периодически

принимала нифедипин сублингвально. Проблемы с излишним весом отметила в возрасте 26 лет после 1-й беременности, постепенно вес увеличивался и после 2-й беременности в возрасте 34 лет достиг сегодняшних показателей – 96 кг при росте 164 см.

Жалобы на дискомфорт в правом подреберье, запоры отмечает более 20 лет. Не лечилась и не обследовалась. Для регуляции стула пациентка использовала свечи с глицерином, клизмы. Периодически соблюдала жесткие диеты с резким ограничением пищи (белковые, бессолевые) с временным, незначительным эффектом и усугублением запоров и дискомфорта в правом подреберье.

Из анамнеза жизни: отмечается низкая физическая активность, склонность к перееданию, приему жирной и сладкой пищи. Вредные привычки – курит до 8–10 сигарет в день.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферических отеков нет. Рост 164 см, вес 96 кг (ИМС – 36 кг/м<sup>2</sup>). Ожирение по абдоминальному типу – окружность талии 105 см, бедер 110 см. В легких – везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Смещение перкуторных границ сердца влево (левая граница относительной тупости сердца по левой срединно-ключичной линии), что в данной ситуации у пациентки с АГ свидетельствует о возможной гипертрофии миокарда левого желудочка. Тоны сердца ритмичные. АД 170/105 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, безболезненный при пальпации, печень на 2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край закруглен, поверхность гладкая, эластичной консистенции. Болезненность при пальпации в точке проекции желчного пузыря.

Гепатопротективное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как одни из ведущих звеньев патогенеза поражений печени.

Выявленные у пациентки признаки абдоминального ожирения, повышение АД говорят о наличии МС с возможным развитием НАЖБП. Что и подтвердилось результатами дальнейшего обследования.

Лабораторные методы диагностики выявили:

- повышение активности трансаминаз: АЛТ – 89 ед/л, АСТ – 67 ед/л, уровень ГГТ, щелочной фосфатазы в пределах нормы,
- HCVAb и HBSAg – не обнаружены,
- нарушенную толерантность к глюкозе. Согласно данным глюкозотолерантного теста: глюкоза натощак – 105 мг/дл, через 2 ч. после еды – 160 мг/дл,
- нарушения липидного обмена – повышение уровня общего холестерина до 278 мг/дл, гипертриглицеридемия до 289 мг/дл, повышение уровня ЛПНП до 168 мг/дл,
- гиперинсулинемия до 29 мкМЕ/мл.

По данным УЗИ брюшной полости, у пациентки имелись признаки НАЖБП – диффузные изменения печени (по типу жировой инфильтрации), паренхима повышенной эхогенности, умеренная гепатомегалия (КВР правой доли 15 см). Желчный пузырь: стенки уплотнены, утолщены, гиперэхогенная взвесь по задней стенке желчного пузыря.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования с выявленными признаками дислипидемии, инсулинорезистентности; абдоминальное ожирение, повышение АД подтверждали наличие у пациентки МС.

Поражение печени расценивалось нами как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который является одной из форм (стадий) НАЖБП. В пользу НАСГ у больной говорили: исключение вирусной, алкогольной, аутоиммунной этиологии; наличие ожирения, МС; подтвержденная инсулинорезистентность; УЗИ-признаки жировой инфильтрации печени; повышение биохимических маркеров НАСГ (АСТ и АЛТ). Морфологически диагноз НАСГ верифицируется при выявлении некровоспалительной реакции на фоне крупнокапельного стеатоза печени. В данной ситуации биопсия печени не проводилась.

Современные подходы к терапии заболеваний печени при МС должны не только улучшать функциональное состояние печени и предотвращать развитие фиброза у больных с НАЖБП, но и параллельно устранять высокий атерогенный потенциал липидного спектра для профилактики развития сердечно-сосудистых катастроф.

Для уточнения состояния ССС были проведены ЭКГ, ЭхоКГ и суточный мониторинг АД. На ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 76 удар./мин., косвенные признаки гипертрофии ЛЖ. При ЭхоКГ умеренная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ 12 см), сохранная фракция выброса 60%, признаки диастолической дисфункции миокарда ( $E/A \neq 1$ ,  $E/Em \neq 10$ ). При суточном мониторинговании АД выявлена систолическая АГ днем и диастолическая АГ ночью с повышением индексов гипертонической нагрузки и нарушением суточного профиля (non-dipper).

На основании полученных данных клинический диагноз звучал следующим образом: «Неалкогольный стеатогепатит. Холестероз желчного пузыря. Билиарный сладж. Гипертоническая болезнь II стадии, высокого риска. Абдоминальное ожирение. Атерогенная дислипидемия. Нарушенная толерантность к глюкозе».

## Методы терапии

Среди методов лечения важное место должно быть уделено лечебно-профилактическим мероприятиям, уменьшению влияния факторов риска, ограничению калорийности диеты, снижению потребления продуктов с высоким содержанием холестерина, снижению и контролю массы тела, увеличению физической активности. Огромное значение имеет постепенное, не более 500 г/нед., снижение массы тела, а не путем резких ограничений или голодания, которые могут привести к декомпенсации НАЖБ. Пациентке была назначена низкокалорийная гипохолестериновая диета в сочетании с дозированной физической активностью (ходьба по 45 мин. 2 раза в день, плавание). В качестве препарата, улучшающего инсулиночувствительность, больной был назначен метформин 1000 мг/сут.

Для лечения АГ больной назначен моксонидин на ночь и индапамид утром. Выбор был обусловлен доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности применения препаратов у больных с АГ и НАЖБП. Гиполипидемическая терапия осуществлялась симvastатином в дозе 20 мг/сут. Умеренное повышение трансаминаз не служит поводом для отказа от применения статинов. Необходим регулярный контроль за уровнем печеночных ферментов.

Учитывая количество назначаемых препаратов при сочетанной патологии, необходимость длительного приема и возможность развития побочных реакций, возникает угроза резкого снижения приверженности к лечению у подобных пациентов вплоть до отказа от терапии. Поэтому актуальным становится подбор ЛС, механизм действия и клинический эффект которого позволял бы у больных с НАЖБП и ССЗ не только оказывать гепатопротективное действие, но и снижать уровень холестерина. Этим требованиям отвечает гепатопротектор Резалют®, содержащий в каче-



стве основного действующего вещества фосфолипиды (ФЛ). Препарат представляет собой новое поколение ФЛ. Известно, что ФЛ крайне чувствительны к присутствию кислорода, легко подвергаются воздействию различных факторов внешней среды. Резалют® – единственный из зарегистрированных на сегодня в России препаратов ФЛ, который изготавливается в специальных бескислородных условиях в виде бесшовных капсул (т.н. полный цикл бескислородного производства: от производства содержимого капсул и их наполнения до упаковки бесшовным методом). Поскольку такая технология обеспечивает герметичность, это делает нецелесообразным дополнительное введение в состав препарата стабилизаторов. Также в препарате отсутствуют какие-либо красители и ароматизаторы. Кроме этого, новейшие технологические разработки позволяют подобрать оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот в составе препарата Резалют® для того, чтобы обеспечить дополнительное холестеринснижающее действие. Сочетание эффективности, высокого профиля безопасности и наличия, помимо гепатопротекторного, еще и холестеринснижающего действия делает Резалют® актуальным для многих пациентов с сочетанной патологией во избежание развития полипрагмации.

Исследования последних лет продемонстрировали положительный эффект ФЛ, направленный на коррекцию жирового обмена и окисления липопротеидов низкой плотности. Обнадеживающие результаты были получены при применении ФЛ у больных с ишемической болезнью сердца на фоне инсулинозависимого сахарного диабета, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца при некорректируемой диете. В двойном слепом рандомизированном исследова-

нии было доказано положительное влияние ЭФЛ на течение жирового гепатоза, подтвержденное данными КТ печени. Это имеет важное практическое значение у пациентов кардиологического профиля (с атеросклерозом, метаболическим синдромом), поскольку большинство препаратов с непосредственно гипохолестеринемическим эффектом (например, статины) обладают гепатотоксичностью. Так, успешный результат приема ЭФЛ был отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы.

Терапия препаратом Резалют® у пациентки Р. проводилась в первоначальной дозе: 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес. При контрольном исследовании через 2 мес. отмечалась положительная динамика. На фоне улучшения самочувствия, отсутствия тяжести в правом подреберье, нормализации стула, снижения массы тела до 87 кг, в биохимическом анализе крови уровень АСТ и АЛТ составил 43 и 60 ед/л соответственно, АД достигло целевых уровней – 135/85 мм рт. ст. В дальнейшем терапия была продолжена в той же дозе в течение последующих 2 мес. На фоне проводимой терапии через 4 мес. отмечалась дальнейшая положительная динамика:

- нормализация уровня печеночных трансаминаз: АСТ – 26 ед/л, АЛТ – 32 ед/л;
- улучшение липидного спектра;
- снижение веса до 78 кг.

Хотелось бы отметить, что применение препарата Резалют® как ФЛ с доказанным гепатопротективным действием и холестеринснижающими эффектами помогло в решении проблемы преодоления полипрагмации у пациентки с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и позволило достичь впечатляющих

результатов в терапии МС и НАЖБП.

## Клинический случай №2. Лекарственные поражения печени

Многочисленные сведения о гепатотоксическом действии многих ЛП свидетельствуют о том, что медикаментозные поражения печени – одна из важнейших проблем гепатологии. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов. Основная трудность для врачей общей практики, которые сталкиваются с ЛПП, заключается в отсутствии специфической, характерной только для этого состояния клинической картины. Степень выраженности поражения печени варьирует от бессимптомного течения, диагностируемого только при выявлении повышения уровня печеночных проб, до развития фульминантной печеночной недостаточности. Факторами риска ЛПП являются кумулятивная доза, дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного, длительное лечение, возраст пациента, женский пол, высокий индекс массы тела, одновременное употребление ряда продуктов питания и ЛП, беременность, заболевания почек или печени, стресс, бедное белками питание.

Вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Известно шесть механизмов поражения гепатоцита (рис. 1). В клинической практике чаще встречается поражение транспортных систем гепатоцитов, что клинически выражается симптомами холестаза (желтухой и кожным зудом).

На прием к гастроэнтерологу обратилась женщина 43 лет с жалобами на постоянные, тянущие боли в правом подребе-

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

рье и эпигастрии, периодическую изжогу, слабость, метеоризм, запоры, боли в области поясничного отдела позвоночника с иррадиацией по задней поверхности бедра.

Из анамнеза известно, что пациентка более 10 лет принимает комбинированные оральные контрацептивы. Периодически беспокоят дискомфорт в эпигастрии, изжога, усиливающиеся при нервных стрессах и погрешностях в диете. Для купирования симптомов диспепсии принимает спазмолитики, антациды. В последний год неоднократно самостоятельно лечилась различными нестероидными противовоспалительными средствами по поводу пояснично-крестцовой радикулопатии, имеющей, вероятнее всего, профессиональный характер: работает на фабрике укладчицей. В это же время стала отмечать дискомфорт в правом подреберье, усилившийся на фоне постоянного приема НПВП в течение 1 мес. по поводу обострения болевого радикулярного синдрома.

Из анамнеза жизни: вредные привычки отрицает, профессиональные вредности – однотипность рабочих операций, неудобная фиксированная рабочая поза. Наследственность неотягощена. Из перенесенных заболеваний: левосторонняя нижнедолевая пневмония в возрасте 19 лет. ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты, туберкулез отрицает. Ранее не обследовалась.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферических отеков нет. ИМС – 26 кг/м<sup>2</sup>. В легких – везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 125/85 мм рт.ст. Живот умеренно болезненный при пальпации в эпигастрии, печень на 2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, край закруглен, поверхность гладкая, эластичной консистенции. Селезенка не увеличена.

Диагностика ЛПП представляет сложную проблему. Ряд критериев позволяет уточнить диагноз

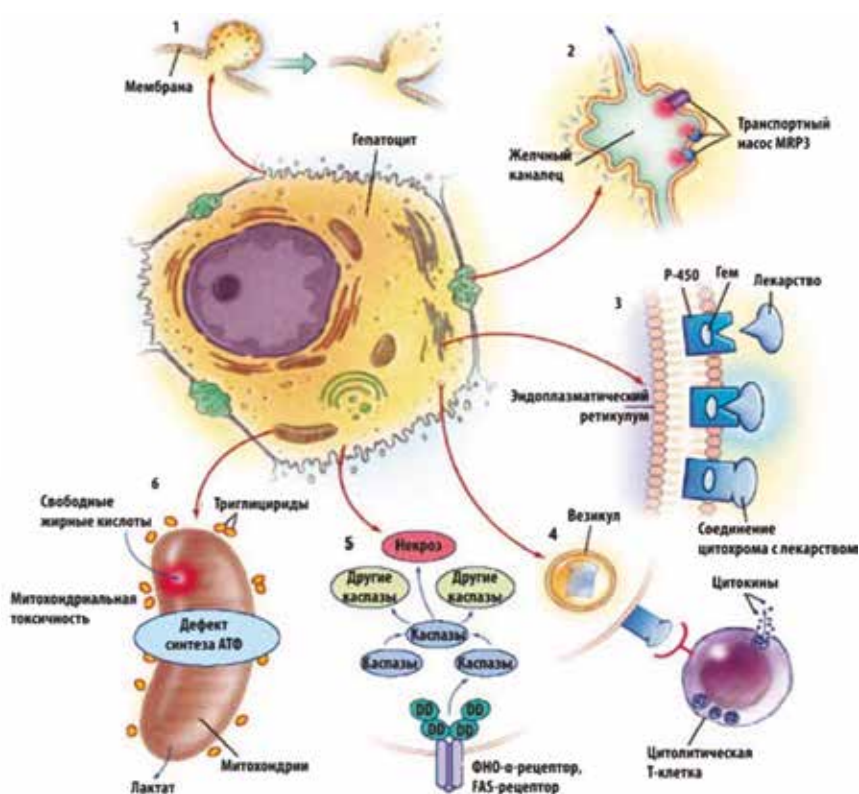


Рисунок 1. Шесть механизмов повреждения печени [20]

и подтвердить ее лекарственный характер:

- хронология возникновения осложнений;
- регресс клинической симптоматики после отмены лечения;
- рецидив осложнения после повторного введения препарата;
- отсутствие другой возможной этиологии;
- результаты лабораторно-инструментальных исследований.

Проведенные лабораторные и инструментальные методы диагностики

Клинический анализ крови, общий анализ мочи – не выявили отклонений от нормы.

Отмечено повышение активности трансаминаз: АЛТ – 120 ед/л, АСТ – 95 ед/л, ГГТ – 85 МЕ, общий билирубин 17 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 105 ед/л. Остальные показатели в пределах нормы.

HCVAb, HBsAg, antiHAV IgM не обнаружены.

Сывороточный циркулоплазмин – 0,4 г/л.

АТ к гладким мышцам 1:20.

Антинуклеарный фактор – отрицательно.

АТ к микросомам печени и почек – отрицательно.

### Дифференциальная диагностика

Доминирование активности АЛТ над повышенной активностью АСТ и ГГТП косвенно позволяет судить о преимущественном поражении гепатоцитов и отсутствии алкогольного компонента в генезе поражения печени. Отрицательные значения вирусных маркеров, данные эпиданамнеза позволяют исключить вирусную этиологию поражения печени. А отсутствие желтухи, лихорадки, увеличения периферических лимфатических узлов, лимфоцитарно-моноцитарного сдвига – инфекционный мононуклеоз. Нормальный уровень циркулоплазмина не подтверждает болезнь Вильсона-Коновалова. Уровень IgG и гамма-глобулина, специфических



АТ – исключение аутоиммунной природы заболевания.

По данным УЗД брюшной полости – умеренная гепатомегалия, паренхима нормальной эхогенности, воротная вена не расширена (102 мм). Поджелудочная железа, желчный пузырь – в пределах нормы. Селезенка не увеличена, селезеночная вена и вирсунгов проток не расширены.

ЭГДС – антральный гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс.

Отсутствие в анамнезе поражения печени, характер данных лабораторных и инструментальных методов обследования, присутствие в анамнезе длительного приема гепатотоксичных ЛП (НПВС, оральные контрацептивы) позволили поставить диагноз лекарственного гепатита.

#### **Проводимое лечение**

ЛПП в большинстве случаев является обратимым и регрессирует после отмены препарата. Пациентке были отменены оральные контрацептивы (применение других методов контрацепции), НПВП. В комплекс терапии входили спазмолитики, ИПП. Через 3 нед. на фоне проводимой терапии отмечалось купирование диспепсических симптомов, улучшилось общее состояние. Параллельно данной терапии сроком на 3 мес. был назначен препарат Резалют® в дозировке 2 капсулы 3 раза в день.

При контрольном исследовании через 3 мес. слабость, боли в правом подреберье не беспокоили. В биохимическом анализе крови уровень АСТ и АЛТ составил 40 и 60 ед/л соответственно. В дальнейшем терапия была продолжена в той же дозе в течение последующих 4 мес. На фоне проводимой терапии через 4 мес. отмечалась дальнейшая положительная динамика: нормализовался уровень печеночных трансаминаз: АСТ – 23 ед/л, АЛТ – 28 ед/л, ГГТП – 48 МЕ.

Данный клинический пример подтвердил эффективность применения препарата Резалют® в терапии поражений печени различного генеза, в т.ч. возникающих вследствие гепатотоксического влияния ЛП. Отмечалась хорошая переносимость препарата, высокая приверженность к лечению.

Однако в повседневной жизни врачи достаточно часто сталкиваются с поражением печени смешанного генеза (алкогольный, лекарственный, вирусный, НАЖБП), где подчас трудно выделить основную причину заболевания. Развитие токсических поражений печени, помимо лекарственных препаратов и алкоголя, может провоцироваться применением ряда химических соединений (хлорированные углеводороды, хлорированные нафталины и дифенилы, бензол и его производные), а также металлов и металлоидов, получивших широкое распространение в промышленности, сельском хозяйстве, быту. При их применении возникает разной степени выраженности поражение печени. По мере индустриализации возрастает и количество токсических поражений печени, обусловленных загрязнением окружающей среды. Важна своевременная оценка факторов риска развития токсического поражения печени, включая вредные привычки, пищевые пристрастия. К нарушениям функции печени могут приводить и неполноценное питание, нарушение всасывания и/или метаболизма пищевых продуктов. При недостаточном питании, которое часто наблюдается вследствие потери аппетита у людей с тяжелыми инфекционными, онкологическими и другими заболеваниями, или белковом дефиците могут истощаться запасы глутатиона в печени, что приводит к кумуляции биологически активных свободных радикалов, образующихся в процессе метаболизма.

Повреждения печени развиваются и у больных, находящихся на полном парентеральном питании. Еще большую озабоченность в отношении риска развития поражения печени вызывают нетрадиционные медикаментозные средства, получившие сейчас широкое распространение как в виде монотерапии, так и в составе различных БАД. При их применении описаны случаи возникновения тяжелых токсических гепатитов и печеночной недостаточности. Предсказать их развитие особенно сложно, т.к. большинство из нетрадиционных средств медицины изучены плохо, а кроме того, в их состав нередко входят не указанные в маркировке ингредиенты в дозах, превышающих терапевтические.

В подобных случаях при выявлении явных факторов риска токсического повреждения печени необходимо тщательное обследование пациента, особенно учитывая частоту бессимптомного течения заболеваний печени. Далее, с целью проведения адекватной терапии токсических поражений печени патогенетически обоснованным является использование гепатопротекторов с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Резалют® как представитель нового поколения ФЛ с гепатопротективным действием поможет в решении этой задачи. Эффективность и хороший профиль безопасности этого препарата позволяют назначить его пациентам с сочетанной патологией, пожилым больным. А в сочетании с хорошей переносимостью препарат определяет высокий комплаенс у пациентов.

#### **Заключение**

Таким образом, учитывая широкую распространенность и тенденцию к дальнейшему росту числа заболеваний печени, лечение и профилактика этой патологии являются одной из наиболее актуальных проблем медицины.



Резкому увеличению числа больных с хроническими заболеваниями печени способствовали увеличение уровня заболеваемости токсическими (алкогольными и медикаментозными) гепатитами, а также существенный рост числа больных с ожирением и сахарным диабетом, которые являются основной причиной развития сравнительно новой нозологической формы – НАЖБП. Основу патогенетической терапии составляют препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов – гепатопротекторы. ФЛ как препараты с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности (изучены в экспериментах *in vitro*, опытах на животных, клинических

исследованиях и при широком применении в медицинской практике) показаны для длительного применения при поражениях печени различного генеза. Представителем ФЛ, сочетающем в себе, помимо гепатопротективного, дополнительно холестеринснижающее действие, является препарат Резалют®. Круг показаний к использованию препарата Резалют® расширяется. Он завоевал признание не только специалистов здравоохранения, но и наших пациентов.

**Еще большую озабоченность в отношении риска развития поражения печени вызывают нетрадиционные медикаментозные средства, получившие сейчас широкое распространение как**

**в виде монотерапии, так и в составе различных БАДов. При их применении описаны случаи возникновения тяжелых токсических гепатитов и печеночной недостаточности**

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рекомендовать применение препарата Резалют® по широкому кругу показаний, которые можно подразделить на следующие группы:

- заболевания и токсические поражения печени, в т.ч. связанные с применением гепатотоксичных ЛП;
- повреждения печени, являющиеся осложнениями патологии других внутренних органов.

#### Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом // Кардиология. 1996. №1.
2. Буеверов А.О. Неалкогольный стеатогепатит: методические рекомендации. 2005.
3. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. №2. С.28–31.
4. Гуревич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // Клиническая фармакология. 2004. №1. С.1–5.
5. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. 2003. №10 (73). С.10–15.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина; пер. с англ. М.: Гэотар-Медиа, 1999.
7. Драпкина О.М. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная гепатопротекция // Медицинский вестник. 2006. №42 (385).
8. Звенигородская Л.А. Лекарственный (статиновый) гепатит у больных ИБС // Клиническая геронтология. 2002. №8. С. 107.
9. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). 2008. №1.
10. Сусеков А.В. Гиперлипидемия: современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // РМЖ. 2003. Т. 11. №5. С.267–271.
11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11. №5. С.291–296.
12. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium Medicum. 2010.
13. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины. 2008.
14. Klimov A.N., Konstantinov V.O., Lipovetsky B.M. et al. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type II bhyperlipoproteinemia and ischemic heart disease // Cardiovasc. Drugs Ther. 1995. №9. №779–784.
15. Lata J., Dastych M.Jr., Senkyrik M. et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition // Vnitr. Lek. 2001. №47. P.599–603.
16. Niederau C., Strohmeyer G., Heinges T. et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Hepato-Gastroenterology 1998. №45. P.797–804.
17. Steinke D.T., Weston T.L., Morris A.D. et al. The epidemiology of liver disease in Tayside database: a population-based record-linkage study // J. Biomed. Inform. 2002. №35. P.186–193.
18. Li J.-h., Chen X.Y., Zhong C.F., Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids in the treatment of fatty liver // Infect. Dis. Information. 2000. №13. P.180–181.
19. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. 2003. №349. P.474–485.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 10/2013, с. 104–110

# Актуальность неотложной кислотогигибиции в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения



Палий И.Г., Заика С.В., Мыршук Н.Н.  
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
г. Винница

После открытия в 1983 году австралийскими учеными В. Marshall и R. Warren бактерии *Helicobacter pylori* и доказательства ее патогенетических свойств и этиологического значения в возникновении целого ряда заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, началась новая эра в изучении pH-зависимых заболеваний. Принципиально изменились возможности терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, что привело к существенному уменьшению количества рецидивов и осложнений (кровотечения и перфорации) этих заболеваний. Появились реальные возможности профилактики дистального рака и лимфомы желудка [15, 21].

Однако, начиная с 1998 года, после накопления отдаленных результатов лечения заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, и, в частности, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ученые, занимающиеся данной проблемой начали отмечать, что от 15 до 40% больных после успешной эрадикации *Helicobacter pylori* повторно обращаются к врачам, хотя при выполнении верхней эндоскопии язва у таких больных не диагностируется. Такое явление получило в научной литературе название «постэрадикационного синдрома» [16, 34].

Его основные клинические проявления – это симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии (эпигастральной боли или

постприандиального дисстресс синдрома) [14].

Среди причин «постэрадикационного синдрома» выделяют следующие [14]:

Сопутствующая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами или другими ulcerогенными лекарственными средствами (глюкокортикостероиды, гипотензивные препараты, содержащие раувольфию).

Ранее не диагностированная или впервые возникшая после эрадикации *Helicobacter pylori* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при зарубцованной пептической язве.

Значительные рубцовые изменения двенадцатиперстной кишки с нарушением моторики антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

Сочетанная этиология язвенной болезни у больного.

Опубликованы данные о том, что кислотно-пептический фактор лежит в основе патогенеза большинства проявлений «постэрадикационного синдрома» [14].

Это связано с тем, что у больных с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки имеет место гиперсекреция соляной кислоты в париетальных клетках желудка по сравнению со здоровыми лицами. С.Г. Мелашенко (1996, 1997) проводились исследования по изучению особенностей секреции соляной кислоты у практически здоровых лиц, страдающих пептической язвой двенадцатиперстной кишки в фазе обострения и в фазе ремиссии. Было установлено, что суточная внутрижелудочная кислотность

у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки значительно выше, чем у практически здоровых лиц во все временные интервалы суток (суточная медиана 1,42 против 1,69 ед. рН,  $p < 0,01$ ) [9, 10].

На уровень кислотности существенно не оказывает влияния ни один из таких факторов, как пол, возраст больных, фаза и длительность заболевания, курение. По результатам суточного рН-мониторинга желудка у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, как и у практически здоровых лиц, максимальный уровень секреции соляной кислоты наблюдается в первую половину ночи (между 24:00 и 2:00) и в промежутках между приемами пищи, но при этом отсутствуют характерные для здоровых периоды спонтанного понижения кислотности содержимого желудка во второй половине ночи. Картина изменения показателей внутрижелудочного рН близкая к показателям здоровых лиц наблюдается только у незначительной части больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки с «малым» анамнезом заболевания (до 5 лет). У всех остальных наблюдается постоянная гиперсекреция соляной кислоты в течение ночи. Кроме того, было установлено сокращение (почти в 2 раза) антацидного действия пищи у больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки по сравнению с практически здоровыми [11, 13].

В то же время, даже после успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с пептической язвой двенадцатиперстной кишки сохраняется гиперсекреция соляной кислоты в париетальных клетках желудка, что может стать основой для появления симптомов «постэрадикационного синдрома» [26, 27].

Следует отметить, что с наступлением эры антихеликобактерной фармакотерапии, изменилась структура кислотозависимых заболеваний, ведущие места среди кислотозависимых заболеваний

начали занимать *Helicobacter pylori*-отрицательные эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Так, в странах Западной Европы в 20–30% случаев дуоденальных язв и 30–40% случаев язв желудка связаны с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Считается, что регулярный прием любых НПВП (прием 3-х и более доз в неделю) может вызвать от 4–5% дуоденальных и до 30% желудочных язв [14].

По данным различных популяционных исследований, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь встречается у 10–40% населения развитых стран мира и имеет тенденцию к увеличению. Распространенность данной патологии в Украине приближается к уровню стран Западной Европы [6, 18].

Именно поэтому, наряду с антихеликобактерной фармакотерапией, кислотосупрессивная терапия сохраняет свое ведущее место в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения.

В современных международных рекомендациях по лечению кислотозависимых заболеваний в качестве основных антисекреторных препаратов выступают блокаторы  $H^+/K^+ATP$ -азы [2, 25, 29, 33]. Препараты этой группы, в отличие от блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина, действуют на конечную точку образования соляной кислоты, а именно на фермент  $H^+/K^+ATP$ -азу, который непосредственно отвечает за транспорт ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка [15, 17]. В то время как блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина обратимо блокируют только  $H_2$ -рецепторы гистамина, расположенные на париетальной клетке, при этом для стимуляции выделения соляной кислоты остается еще два типа рецепторов (ацетилхолиновые и гастриновые) [7]. Таким образом, блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина не блокируют стимулированную пищей секрецию соляной кислоты, к

тому же к этим препаратам быстро развивается толерантность [8, 15].

Преимущества блокаторов  $H^+/K^+ATP$ -азы перед блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина при лечении кислотозависимых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта были доказаны во многих многоцентровых слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

В частности установлено, что при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки уже через 2 недели лечения блокаторами  $H^+/K^+ATP$ -азы рубцевание язвы наблюдалось у 60–80% больных, тогда как при лечении блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина рубцевание достигалось всего у 28–34% пациентов [13, 14].

Сходная картина наблюдается и при лечении эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что подтверждено многоцентровыми исследованиями с использованием блокаторов  $H^+/K^+ATP$ -азы разных поколений. При приеме этих препаратов больными с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни через 4 недели от начала лечения наблюдается полное заживление эрозий в пищеводе у 50% больных, принимавших блокаторы  $H^+/K^+ATP$ -азы, и только у 20% пациентов, получавших блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина [6]. Эпителизация эрозий через 8–12 недель лечения достигалась у 80–90% пациентов с блокатором  $H^+/K^+ATP$ -азы, тогда как у больных, лечившихся блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина процент эпителизации составлял около 50% соответственно [2, 6].

Доказано, что блокаторы  $H^+/K^+ATP$ -азы превосходят блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина в отношении лечения клинических проявлений неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Так, ряд исследований продемонстрировал низкую эффективность блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина. Во время лечения этими препаратами полное исчезновение симптомов



неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наблюдалось примерно у 30% пациентов даже в условиях увеличения терапевтической дозы препарата в два раза [13, 14, 17].

Помимо блокирования секреции соляной кислоты, для блокаторов Н+/К+/АТФ-азы характерно уменьшение количества дуодено-гастро-эзофагеальных рефлюксов [32]. Так, в исследованиях Marshall R.E. и соавторов было установлено, что омепразол в дозе 20 мг дважды в сутки уменьшает количество как кислотного, так и желчного гастроэзофагеального рефлюкса, а также количество дуодено-гастральных рефлюксов у больных с пищеводом Барретта [31].

На сегодняшний день, блокаторы Н+/К+/АТФ-азы является обязательным компонентом схем антихеликобактерной фармакотерапии [14]. Имея слабое антихеликобактерное действие, препараты этого класса создают максимально благоприятные условия для действия других компонентов антихеликобактерных схем [15]. Мощная блокировка секреции соляной кислоты уменьшает разрушение антибактериальных препаратов и таким образом увеличивает концентрацию антибиотиков в просвете желудка, способствуя увеличению количества удачно проведенных эрадикаций Н.р. [17].

Следует отметить, что блокаторы Н+/К+/АТФ-азы уменьшают раздражение СО желудка антибактериальными препаратами, что является предпосылкой для лучшей приверженности больных к лечению [17].

С целью проведения эффективной антихеликобактерной фармакотерапии разработаны требования к уровню и срокам блокирования секреции соляной кислоты в желудке: внутрижелудочный рН должен превышать 5,0 ед. не менее чем в течение 16 час. в сутки. Таким требованиям отвечают только представители группы блокаторов Н+/К+/АТФ-азы [15].

Преимуществом блокаторов Н+/К+/АТФ-азы можно считать их хорошую переносимость. Так, при проведении ряда исследований установлено наличие побочного действия блокаторов Н+/К+/АТФ-азы лишь в 1,1–3% пациентов. Среди побочных действий чаще всего встречается головная боль, диарея или запоры, кожные реакции, головокружение [17].

Блокаторы Н+/К+/АТФ-азы имеют высокую степень безопасности, даже при наличии ранних сроков беременности. Известно 410 случаев приема блокаторов Н+/К+/АТФ-азы (омепразол, лансопразол, пантопразол) беременными в связи с лечением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Длительность лечения составляла от 14 до 22 дней. У пациенток не было выявлено повышения процента невынашивания беременности и тератогенного риска, ассоциированного с приемом блокаторов Н+/К+/АТФ-азы [30].

К особенностям блокаторов Н+/К+/АТФ-азы относят их способность к увеличению уровня гастрина в сыворотке крови. Такое свойство блокаторов Н+/К+/АТФ-азы у некоторых ученых вызывает беспокойство относительно возможности развития опухолей желудка при длительном лечении препаратами данной группы [17]. В то же время, гипергастринемия, возникшая на фоне приема блокаторов Н+/К+/АТФ-азы, при отмене этих препаратов имеет обратимый характер, к тому же при длительном лечении уровень гастрина сыворотки крови возвращается практически к начальному уровню [17, 23].

Ряд исследований касался длительного приема блокаторов Н+/К+/АТФ-азы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, инфицированных *Helicobacter pylori*. Установлена возможность возникновения атрофии слизистой оболочки (СО) тела желудка у таких больных, тогда как у не инфицированных *Helicobacter pylori* пациентов изменений в слизистой желудка не

наблюдалось [14]. Эти результаты учтены в Маастрихтских договоренностях (II, III) по диагностике и эрадикации *Helicobacter pylori*, где содержатся рекомендации по проведению антихеликобактерной фармакотерапии всем больным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, инфицированным *Helicobacter pylori* и требующим длительной фармакотерапии блокаторами Н+/К+/АТФ-азы [14].

Следует отметить, что исследования влияния длительного ежедневного приема блокаторов Н+/К+/АТФ-азы (наблюдение за больными проводилось в течение 11 лет) не обнаружили опасных для жизни осложнений терапии, напротив, была констатирована безопасность такого лечения [23].

В целом препараты, относящиеся к группе блокаторов Н+/К+/АТФ-азы, являются безопасными и имеют широкий терапевтический диапазон, о чем свидетельствуют выводы Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [30].

В современной фармакотерапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта используются следующие блокаторы Н+/К+/АТФ-азы: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол. Несмотря на то, что эти лекарственные средства относятся к разным поколениям, в их фармакодинамике и фармакокинетике есть много общего [14, 17]:

Препараты этой группы являются кислотолабильными средствами, которые инактивируются в кислом желудочном соке. С целью их защиты от кислого желудочного содержимого практически все представители блокаторов Н+/К+/АТФ-азы покрыты энтеросолюбильной оболочкой.

Препараты обладают эффектом первого прохождения через печень, что быстро уменьшает концентрацию препаратов в периферической крови.

Активация блокаторов Н+/К+/АТФ-азы происходит непосред-

ственно в цитоплазме париетальной клетки.

Все препараты вступают во взаимодействие только с активной Н+/К+/АТФ-азой на апикальной поверхности париетальной клетки.

Блокаторы Н+/К+/АТФ-азы имеют дозозависимый эффект.

Максимальное блокирование секреции соляной кислоты наблюдается на 5–7 сутки приема блокаторов Н+/К+/АТФ-азы.

Однако, несмотря на то, что блокаторы Н+/К+/АТФ-азы являются наиболее мощными средствами, использующимися в лечении эрозивной и неэрозивной форм ГЭРБ, существуют определенные проблемы, связанные с использованием препаратов данной группы.

Учитывая фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов Н+/К+/АТФ-азы, одной из таких проблем, актуальных для терапии кислотозависимых заболеваний, является относительно медленное начало действия этих препаратов особенно в условиях необходимости быстрой и гарантированной кислотоингибиции.

Ряд исследователей сообщают о скором и в то же время длительном действии омепразола уже в первые сутки лечения дозой 0,02 г. Показатели внутрижелудочного рН ( $\text{pH} > 3,0$  ед.) сохраняются в желудке в течение 9–14 часов уже после приема первых 0,02 г омепразола [22, 23]. Другие ученые [20] сообщают об отсутствии существенных изменений со стороны показателей внутрижелудочного рН после приема первой капсулы в дозе 0,02 г во время многочасового мониторинга внутрижелудочного рН у здоровых добровольцев.

Исследование влияния различных доз препарата на внутрижелудочный рН показывает, что латентный период и длительность эффективного блокирования секреции соляной кислоты зависит от дозы препарата, принятой в первые сутки лечения [28].

Нами проводилось изучение скорости наступления кислотоингибиции при лечении больных кислотозависимыми заболеваниями и, в частности, с пептической язвой двенадцатиперстной кишки. При назначении омепразола в дозе 0,02 г один раз в сутки в первые сутки лечения мы отметили индивидуальную чувствительность пациентов к данному препарату: от полного отсутствия кислотоблокирующего действия в течение суток к быстрой и мощной кислотоингибиции уже в первые часы после приема препарата [3, 4].

Кроме того установлено, что возможно получение гарантированной кислотоингибиции уже в первые сутки лечения при однократном назначении блокаторов Н+/К+/АТФ-азы в дозе  $0,04 \text{ г} \times 1$  раз в сутки. У всех пациентов, которые проходили 5-часовые фармакопробы или суточный внутрижелудочный рН-мониторинг, мы наблюдали латентный период после которого начиналось эффективное блокирование секреции соляной кислоты, продолжавшееся до окончания рН-мониторинга, без уменьшения показателей внутрижелудочного рН в ночной период времени. Полученные нами данные совпадали с результатами исследований других авторов [5], которые также обнаружили зависимость между величиной однократной дозы блокаторов Н+/К+/АТФ-азы, скоростью наступления и длительностью эффективного блокирования секреции соляной кислоты в париетальных клетках желудка.

По нашему мнению, в начале лечения блокаторами Н+/К+/АТФ-азы скорость наступления и продолжительность эффективного блокирования секреции соляной кислоты зависит не столько от общей суточной дозы, сколько от принятой однократной дозы данных препаратов.

Определенными предикторами выбора дозы блокатора Н+/К+/АТФ-азы на старте фармако-

терапии можно считать:

- длительность заболевания;
- частоту рецидивов в течение года;
- и проходимость луковицы двенадцатиперстной кишки, которую определяют при выполнении верхней эндоскопии.

Мы считаем, что причиной медленного начала эффективного блокирования секреции соляной кислоты у больных пептической язвой после блокаторов Н+/К+/АТФ-азы в минимальной дозе является, во-первых, достаточно мощная секреция соляной кислоты, которая наблюдается в течение суток с незначительными периодами увеличения значений показателей внутрижелудочного рН во время приема пищи; во-вторых, нарушение перистальтики и моторики привратника желудка с гипертонусом луковицы двенадцатиперстной кишки [14].

Наличие повышенной секреции соляной кислоты и пилороспазм создают условия для ухудшения прохождения блокаторов Н+/К+/АТФ-азы в тонкую кишку и разрушения части препарата в кислом желудочном соке [17].

**Исходя из фармакокинетики и фармакодинамики блокаторов Н+/К+/АТФ-азы, для ускорения их кислотоблокирующего действия необходимо, с одной стороны, ускорить транзит препарата в тонкую кишку за счет снятия пилороспазма, а с другой стороны, максимально активизировать фермент Н+/К+/АТФ-азу на апикальной поверхности париетальных клеток для более полного их связывания с препаратами.**

Известно, что сигналом для открытия привратника является увеличение внутрижелудочного рН в антральном отделе желудка. Кроме того, активация работы антрального отдела желудка служит сигналом для G-клеток APUD-системы в секреции гастрина, который активирует неактивные Н+/К+/АТФ-азы на апикальной поверхности пари-

тальных клеток [14].

Этому в полной мере способствуют антациды. Среди антацидов наиболее мощной ощелачивающей способностью обладает гидрокарбонат натрия. Кроме того, в отличие от алюминия и кальций-содержащих антацидов, гидрокарбонат натрия не имеет адсорбирующего эффекта, то есть не вызывает негативного влияния на всасывание блокаторов Н+/К+/АТФ-азы [17, 24].

В 2007–2008 г. С.Г. Мелашенко и соавторами были проведены исследования по определению кислотоблокирующего действия лансопризола 0,03 г в сочетании с антацидами у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в которых изучалась клиническая эффективность использования данной комбинации в терапии «по требованию». В результате было установлено, что исследуемая комбинация ускоряла наступление необходимой ацидоингибиции. Кроме того, такая комбинация улучшала качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [12].

Следует отметить, что для получения описанной выше смеси пациенты должны были открывать капсулу и высыпать ее содержимое, делать навески 1,26 г натрия гидрокарбоната и 0,75 г кальция карбоната. Такие сложности в приготовлении смеси оказались не совсем удобными для рядового пациента. Кроме того, лансопризол оставался в микросферах.

На сегодняшний день эта проблема может считаться решенной, ведь на фармацевтическом рынке существует готовая форма выпуска, содержащая 0,02 г блокатора Н+/К+/АТФ-азы омепразола и гидрокарбонат натрия (Омез Инста) в виде порошка для приготовления суспензии. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении «по требованию» больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [19].

Нами была проведена оценка

скорости наступления ацидоингибиции под влиянием Омеза Инста в первые сутки лечения больных кислотозависимых заболеваний. Контроль наступления ацидоингибиции проводился с помощью гастро-рН-мониторинга.

### Клинический случай №1.

21.06.12 за медицинской помощью обратился больной К.М.М., 1973 г.р., житель Винницкой области.

**Жалобы:** боль в эпигастрии, ночная, голодная. Рвота. Больной отмечал, что боль уменьшалась после приема пищи или после рвоты.

**Анамнез болезни:** Болеет в течение 8 лет. Периодически принимал ранитидин, омепразол. В сентябре 2010 года лечился в хирургическом отделении в связи с перфорацией язвы двенадцатиперстной кишки. Последнее обострение отмечает в течение 2 недель. Лечился диетой.

**Анамнез жизни:** Работа связана с нервно-психическими перенапряжениями, частыми командировками, в питании преобладает сухоедение. Сопутствующая патология отсутствует. Препаратов с язвенной болезнью не принимал.

**Обследование:** Больной направлен на верхнюю эндоскопию. Заключение (от 21.06.12 г.): Язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки 0,6×0,8 см. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, проходимость ухудшена, пилороспазм. Urea H.p. тест положительный.

**Диагноз:** Язва двенадцатиперстной кишки, тяжелое течение (перфорация 2010 г.) в стадии обострения, *Helicobacter pylori* положительная.

Учитывая длительное течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, отчетливый пилороспазм и ухудшенную проходимость луковицы двенадцатиперстной кишки вследствие рубцовой деформации нами

было принято решение начать кислотосупрессивную фармакотерапию с использованием Омеза Инста в виде порошка для приготовления суспензии в дозе 0,04 г × 1 раз в сутки и провести суточный гастро-рН-мониторинг для оценки эффективности ацидоингибиции в первые сутки лечения.

Анализ суточного гастро-рН-мониторинга больного К.М.М. (рис. 1) показал, что постоянное кислотосупрессивное действие Омеза Инста началось через 7,5 час. от момента приема препарата (начало постоянной кислотоингибиции с 18:30). Привлекают внимание эпизоды ночных кислотных прорывов общей продолжительностью 1,5 часа. В целом продолжительность времени с внутрижелудочного рН>3,5 ед. (значение рН при котором прекращается протеолитическая активность пепсина) составила 15 час., что является достаточно хорошим критерием эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в первые сутки лечения [3, 4, 5].

### Гастролаборатория Винницкого медуниверситета

#### Эзофагогастроуденальный внутриполостной рН-мониторинг

**Дата:** 22.06.2012 г. **Время:** начало – 9:08

**Ф.И.О.:** К.М.М. N001812

**Дата рождения:** 05.12.1973 г.

**Пол:** м. **Рост:** 168 см. **Масса:** 78 кг

**Локус:** corpus ventriculi

**Регистрация** – глубина: 55 см, период: 8 сек., количество: 10819

**Продолжительность:** 24 ч. 02 мин. 32 сек.

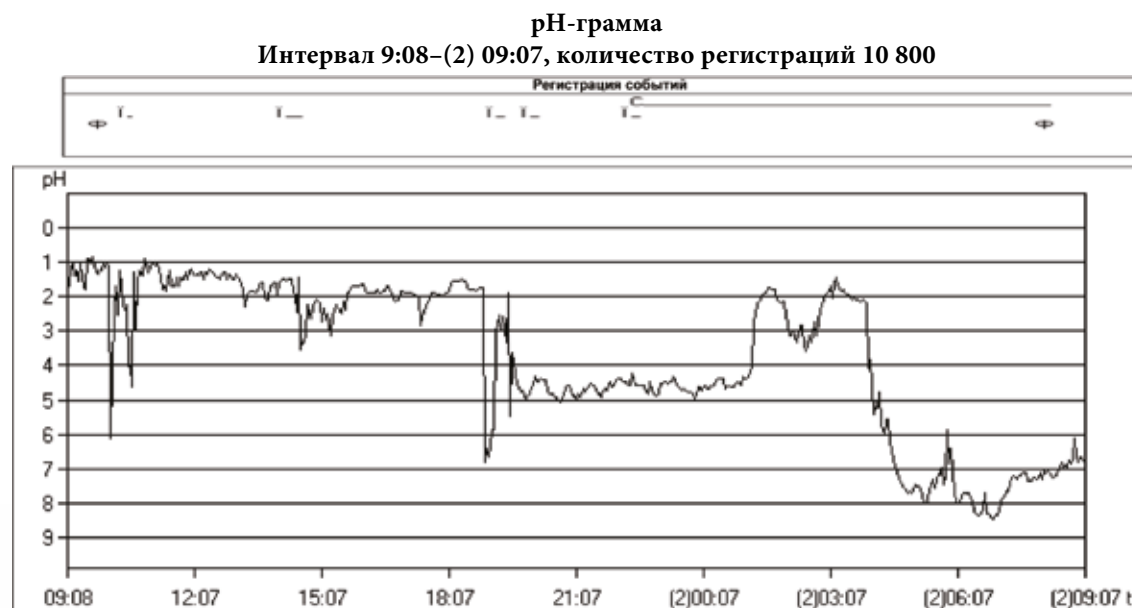
#### Исходные данные и события:

Д-з: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (Верхняя эндоскопия от 21.06.12 г.). Тяжелое течение (Перфорация 2010 год, операция – ушивание перфоративного отверстия). Н.р. «+» (Быстрый уреазный тест 21.06.12 г.). Омез Инста 40 мг × 1 раз в сутки. Первые сутки лечения.

Относительно позднее начало



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



рН	min	Max	Δ	X	m <sub>x</sub>	Me	Mo
	0,86	8,50	7,64	3,75	0,01	3,12	1,88

**Рисунок 1.** Суточный гастро-рН-мониторинг больного К.М.М. в первые сутки приема 0,04 г Омеза Инста

ФІ рН	n	%
5 (0,86–1,29)	771	7,13
4 (1,30–1,59)	961	8,90
3 (1,60–2,29)	2935	27,18
2 (2,30–3,59)	1020	9,44
1 (3,60–6,99)	3460	32,04
0 (7,00–8,50)	1653	15,31

действия блокатора Н+/К+/АТФ-азы и наличие ночного кислотного прорыва у больного К.М.М. в первые сутки лечения Омезом Инста мы связываем с мощной секрецией соляной кислоты желудком больного, наличием рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки со сниженной проходимостью, которая замедляет попадание препарата в тонкую кишку. Кроме того, следует помнить, что максимальное действие блокаторов Н+/К+/АТФ-азы приходится на 5–7 сутки регулярного приема препаратов.

**Дальнейшая тактика:** Больному рекомендуется:

Омез Инста в дозе 0,02 г 2 раза в день за 30 мин. до еды. Курс 3 недели.

Кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки. Курс 10 дней.

Амоксициллин 1,0 г 2 раза в сутки. Курс 10 дней.

## Клинический случай №2.

02.07.12 г. за медицинской помощью обратилась больная О.Т.В., 1975 г.р., жительница г. Винницы.

**Жалобы:** жжение за грудиной, отрыжка кислым. Вышеназванные жалобы возникают после еды. Приступы изжоги больная констатировала 2–3 раза в неделю. Последние 3 недели приступы изжоги участились, что и заставило обратиться к врачам.

**Анамнез болезни:** Болеет в течение 5 лет. Вышеназванные жалобы возникли после вторых родов. Ранее не обследована.

**Анамнез жизни:** В питании превагирует сухоедение, любит сладости и кофе. Сопутствующая патология отсутствует.

**Обследование:** Больная направлена на верхнюю эндоскопию.

Заключение (от 02.07.12 г.): В пи-

щевом обнаружено эрозивные повреждения до 5 мм в длину, не сливающиеся между собой. При обследовании желудка и двенадцатиперстной кишки видимой патологии не выявлено. Urea Н.р. тест отрицательный.

**Диагноз:** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит А, стадия обострения, *Helicobacter pylori* отрицательная.

Следует отметить, что в современной стратегии лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни акцент делается на терапию «по требованию», что требует от назначенного препарата быстрого и одновременно длительного кислотоблокирующего действия [1, 6]. Учитывая относительно смягчение заболевания, нами было принято решение начать кислотосупрессивную фармакотерапию данной

пациентки с использованием Омеза Инста в виде порошка для приготовления суспензии в дозе 0,02 г × 1 раз в сутки и провести многочасовой гастро-рН-мониторинг с целью контроля эффективности ацидоингибции в первые сутки лечения.

Анализ многочасового гастро-рН-мониторинга больной О.Т.В. (рис. 2) показал, что постоянное кислотосупрессивное действие Омеза Инста началось практически с момента приема фармакопрепаратов и продолжалось до конца многочасового гастро-рН-мониторинга (5 час.). При этом значение внутрижелудочного рН было >4,0 ед. (значение рН при котором прекращается повреждения слизистой оболочки пищевода).

Доза Омеза Инста 0,02 г была признана достаточной для эффективного лечения О.Т.В., а препарат был рекомендован для использования в терапии «по требованию».

#### Дальнейшая тактика.

Больной рекомендуется:

Модификация питания и образа жизни.

Омез Инста в дозе 0,02 г × 1 раз в день за 30 мин. до еды. Курс 12 недель.

В дальнейшем – Омез Инста 0,02 г «по необходимости».

#### Гастролаборатория Винницкого медуниверситета

#### Эзофагогастродуоденальный внутриполостной рН-мониторинг

Дата: 04.07.2012 г. Время: начало – 10:20

Ф.И.О.: О.Т.В. N001815

Дата рождения: 03.08.1975 г.

Пол: ж. Рост: 164 см. Вес: 58 кг

Локус: corpus ventriculi

Регистрация – глубина: 55 см, период: 8 сек., количество: 2709

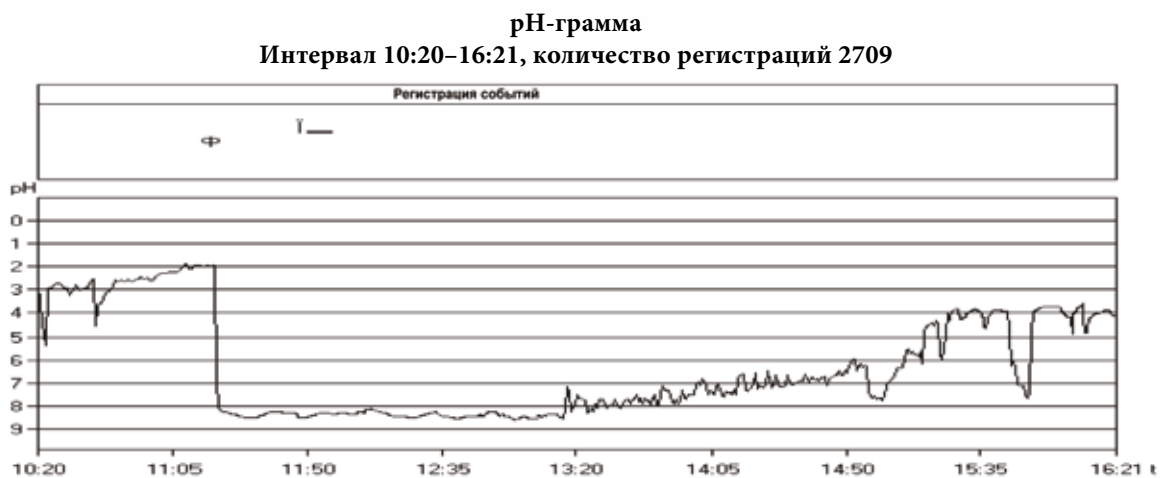
Продолжительность: 6 ч. 01 мин. 12 сек.

#### Исходные данные и события:

Д-з: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит А (Верхняя эндоскопия от 02.07.12 г.) Н.р. «-» (быстрый уреазный тест 02.07.12 г.). Омез Инста 20 мг в 11:20 – первые сутки лечения.

Таким образом, актуальность рационального подбора кислотосупрессивной фармакотерапии в лечении кислотозависимых заболеваний не подлежит сомнению. Пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также приступы изжоги при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни нуждаются в быстрой кислотоингибции.

Индивидуальный подбор дозы омепразола в виде порошка для суспензии позволяет решить проблему достижения быстрой кислотоингибции при лечении кислотозависимых заболеваний.



#### Анализ рН-граммы

рН	min	Max	Δ	X	mx	Me	Mo
	1,76	8,48	6,72	6,33	0,07	7,20	8,36

**Рисунок 2.** Многочасовой гастро-рН-мониторинг больной О.Т.В. в первые сутки приема 0,02 г Омеза Инста

ФІ рН	N	%
5 (0,86–1,29)	0	0,00
4 (1,30–1,59)	0	0,00
3 (1,60–2,29)	148	5,46
2 (2,30–3,59)	596	22,00
1 (3,60–6,99)	493	18,20
0 (7,00–8,50)	1472	54,34

# ОМЕЗ Инста

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства Здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 26 декабря 2012 года №1021

## Торговое название

Омез Инста

## Международное непатентованное название

Омепразол

## Лекарственная форма

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

## Состав

Один саше-пакетик содержит:

**активное вещество** – омепразол (микрометризованный) 20 мг,

**вспомогательные вещества:** натрия гидрокарбонат, ксилитол, сахароза, су-  
кралоза, ксантановый гумми, аромати-  
затор мяты перечной

## Описание

От белого до почти белого цвета поро-  
шок с характерным запахом мяты.

## Фармакотерапевтическая группа

Противоязвенные препараты  
и препараты для лечения  
гастроэзофагеального рефлюкса.  
Ингибиторы протонного насоса.  
Код АТХ А02ВС01

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

Омепразол порошок при приеме внутрь  
быстро абсорбируется из желудочно-  
кишечного тракта. При приеме 20–40 мг  
омепразола биодоступность составляет  
около 40%. Прием пищи не влияет на  
биодоступность препарата. Пик концен-  
трации омепразола в плазме крови до-  
стигается в течение 0,5–3,5 часов. Связь  
с белками плазмы – около 95%. Омепра-  
зол метаболизируется в печени. Мета-  
болизм осуществляется через систему  
цитохрома P<sub>450</sub> (изоформа CYP2C19 –  
S-мефенитоин гидроксилаза). Большая  
часть препарата выводится почками в  
виде метаболитов.

Период полувыведения составляет 0,5–  
1 час. Концентрация омепразола в плаз-

ме не коррелирует со степенью и про-  
должительностью подавления секреции  
хлористоводородной кислоты ( $t_{1/2}$  – 0,5–  
1 час, а антисекреторный эффект длит-  
ся до 2–3 суток).

### Фармакодинамика

Специфический ингибитор протонно-  
го насоса: тормозит активность H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-  
АТФазы в париетальных клетках желуд-  
ка, блокируя заключительную стадию  
секреции соляной кислоты, тем самым  
снижает кислотопродукцию.

Омепразол является пролекар-  
ством и активируется в кислой среде  
секреторных канальцев париетальных  
клеток желудка.

Воздействие является дозозависимым  
и обеспечивает эффективное ингиби-  
рование и базальной, и стимулирован-  
ной секреции кислоты, независимо от  
природы стимулирующего фактора.

Устранение изжоги после приема пре-  
парата происходит в течение 30 мин.  
Ингибирование 50% максимальной се-  
креции соляной кислоты продолжается  
24 ч.

Однократный прием в сутки обеспечи-  
вает быстрое и эффективное угнетение  
дневной и ночной желудочной секреции,  
достигающее своего максимума через  
4 дня лечения и исчезающее к исхо-  
ду 3–4-го дня после окончания приема.  
У больных с язвенной болезнью двенад-  
цатиперстной кишки прием 20 мг омепра-  
зола поддерживает внутрижелудочный  
рН выше 3 в течение 17 ч.

## Показания

### к применению

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- неэрозивный и эрозивный эзофагит
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит
- синдром Золлингера-Эллисона

- *Helicobacter pylori* – ассоциирован-  
ные заболевания желудка в составе  
комплексной терапии

- эрозивно-язвенные поражения же-  
лудочно-кишечного тракта, связан-  
ные с приемом нестероидных про-  
тивовоспалительных средств

## Способ применения и дозы

Для взрослых и детей старше 18 лет.

**Внутрь**, за 30 мин. до еды. Содержимое  
пакетика высыпать в чашку, добавить  
1–2 ст. ложки воды (не используйте дру-  
гие жидкости или пищевые продукты!),  
тщательно размешать до получения од-  
нородной суспензии и сразу выпить. По  
необходимости можно запить неболь-  
шим количеством воды.

Для быстрого купирования симптомов  
изжоги достаточен однократный прием  
20 мг препарата.

Пациентам с неэрозивной ГЭРБ – по  
20 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед.

Пациентам с эрозивной формой ГЭРБ  
(рефлюкс-эзофагитом) – по 20 мг 2 раза  
в сутки в течение 4–8 нед., в зависимо-  
сти от степени тяжести эзофагита.

Для профилактики обострения  
рефлюкс-эзофагита – 20 мг/сутки, дли-  
тельность поддерживающей терапии  
определяется индивидуально.

При обострении язвенной болезни же-  
лудка или двенадцатиперстной киш-  
ки, не ассоциированной с *Helicobacter  
pylori*, – по 20 мг утром 1 раз в сутки в  
течение 4–8 нед.

Для эрадикации *Helicobacter pylori* ис-  
пользуют терапию в различных комби-  
нациях: в течение 7–14 дней омепразол  
20 мг, амоксициллин 1 г, кларитромицин  
500 мг – по 2 раза в сутки; либо омепра-  
зол 20 мг, кларитромицин 500 мг, ме-  
тронидазол 500 мг – по 2 раза в сутки;  
либо омепразол 20 мг – 2 раза в сутки,





препараты висмута в дозе 120 мг – 4 раза в сутки, метронидазол 500 мг – 3 раза в сутки и тетрациклин 500 мг – 4 раза в сутки.

Для профилактики язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки – по 20 мг утром 1 раз в сутки в течение 4–8 нед.

Для лечения НПВС-гастропатий – по 20 мг 2 раза в сутки в течение 4–6 нед., для профилактики – 20 мг в сутки на период применения НПВС у больных, имеющих факторы риска развития НПВС-гастропатии.

При гиперсекреторных состояниях – по 20 мг утром 1 раз в сутки в течение 4–8 нед.

При лечении синдрома Золлингера-Эллисона дозы подбираются индивидуально, в зависимости от клинического состояния. Рекомендуемая начальная доза – 60 мг/сут. У большинства пациентов состояние адекватно контролируется в диапазоне доз 20–120 мг. При необходимости применения дозы свыше 80 мг, разделить ее на 2 введения.

У пожилых пациентов и при почечной недостаточности нет необходимости корректировать дозу. При печеночной недостаточности может быть достаточной суточная доза 20 мг.

## Побочные действия

- боли в грудной клетке, тахикардия или брадикардия, сердцебиение, гипертензия, периферические отеки
- отсутствие аппетита, извращение вкуса, атрофия слизистой языка, сухой язык, пищеводный кандидоз, метеоризм, раздражение кишечника
- умеренное транзиторное повышение активности трансаминаз, панкреатит
- гипонатриемия, гипогликемия, увеличение массы тела
- судороги, мышечная слабость, боли в суставах, боли в нижних конечностях
- депрессия, агрессивность, галлюцинации, сонливость или бессонница, спутанность сознания, нервозность, тремор, апатия, чувство тревоги, головокружение, парестезии
- нарушения зрения, шум в ушах, носовое кровотечение, боль в горле
- геморрагическая сыпь и/или петехии, воспаление, зуд, сухость кожных покровов, гипергидроз, алоpecia
- крапивница, зуд, ангионевротический отек
- интерстициальный нефрит, инфекции мочевыводящих путей, протеинурия, гематурия, глюкозурия
- боль в яичках, гинекомастия

*Редко*

- нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитопения, анемия, в том числе гемолитическая анемия, панцитопения

■ гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатит

*Очень редко*

- синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема
- риск развития переломов позвоночника, шейки бедра, запястья

## Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

## Лекарственные взаимодействия

Возможности взаимодействия ОмезИнста с другими лекарственными препаратами ограничены. ОмезИнста метаболизируется в печени через систему цитохром P<sub>450</sub>, поэтому при одновременном применении с препаратами, которые метаболизируются в печени также при участии этой системы, ОмезИнста может снижать их выведение. ОмезИнста замедляет экскрецию диазепамов, фенитоина и антикоагулянтов, таких как варфарин. При совместном применении с антикоагулянтами необходим контроль анализа крови, протромбинового времени, корректировка дозы ОмезИнста. ОмезИнста, понижая кислотность желудочного сока, может снизить абсорбцию итраконазола, кетоконазола.

## Особые указания

Перед началом и после окончания лечения обязателен эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, так как лечение суспензии ОмезИнста может замаскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику. При длительном лечении суспензии ОмезИнста могут возникать атрофические гастриты. Прием одновременно с пищей не влияет на его эффективность.

*Применение в педиатрии*

Эффективность и безопасность применения суспензии ОмезИнста у детей до 18 лет не изучена.

*Применение у больных с нарушенной функцией печени*

Омез метаболизируется в печени и у больных с нарушенной функцией печени период полувыведения препарата удлинняется, поэтому дозировка препарата у таких больных должна быть снижена.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Учитывая побочные действия препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортом или другими видами деятельности, требующими повышенной скорости психомоторных реакций и концентрации внимания.

## Передозировка

*Симптомы:* спутанность сознания, сонливость, головная боль, нарушения зрения, тахикардия, сухость во рту, тошнота, повышенное потоотделение

*Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

## Форма выпуска и упаковка

По 5,9 г препарата помещают в саше-пакеты из ламинированной фольги алюминиевой.

По 5 саше-пакетов вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед  
Т.С. №8/2 и 8/4, отделение-Ф, блок-4,  
Адавилолам, Янам-533464, Индия

## Владелец регистрационного удостоверения

Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед, Индия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство компании  
«Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед»  
в Республике Казахстан:  
050057 г. Алматы, ул. 22 линия, 45  
тел: 8(727) 394-16-88  
факс: 8(727) 394-12-94

# Роль и значение ассоциативно-образных терминов в гастроэнтерологии



Еноян С.Г., Бейсебаева А.К., Ли Д.Ю., Тулепбаева А.Т., Раманкулова А.Е.  
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

**Свободное владение профессиональным языком, знание всей совокупности используемых терминов и их правильное применение – это одно из обязательных условий для дальнейшей успешной медицинской практики врача любой специальности.**

В формировании клинического мышления врача важная роль принадлежит ассоциативному мышлению и ассоциациям в частности, как одному из механизмов познания, способствующему не только эффективному запоминанию, но и более глубокому освоению сущности отдельных терминов и понятий, их использованию в практической деятельности.

Врачебное мышление всегда опирается на фундаментальные знания по анатомии, физиологии, патофизиологии, патанатомии, клиническим дисциплинам, и на всех этапах широко использует методы и термины ассоциативного мышления.

Впервые идея взаимосвязи предметов в воображении упоминалась в трудах философов античной эпохи, таких как Аристотель и Платон. Сам термин «ассоциация» (от лат. *associare* – соединять) был введен Джоном Локком в 1698 г. [1]. По данным письменных источников клиническая медицинская терминология, как самостоятельный раздел науки, начала формироваться в эпоху Гиппократов (460–377 гг. до н.э.). Многие клинические термины напрямую связаны с его именем, например такие как *succussio Hippocratis* – Гиппократов «шум плеска», *facies Hippocratica* – «маска Гиппократов» (*facies* от лат. – маска, лицо,

поверхность) [2], широко применяются в клинической терминологии уже на протяжении последних двух тысячелетий.

В литературе описаны попытки систематизации ассоциативно-образных терминов в медицине, в частности в терапии, урологии, травматологии, диетологии и др. Анализ приведенных литературных источников [2–5, 7–9], выявил 68 основных ассоциативно-образных терминов, имеющих непосредственное отношение к гастроэнтерологии, которые широко используются в клинической практике в настоящее время. Из них 19 имеют от 1-го до 4-х синонимов в виде ассоциативно-образных терминов и эпонимов.

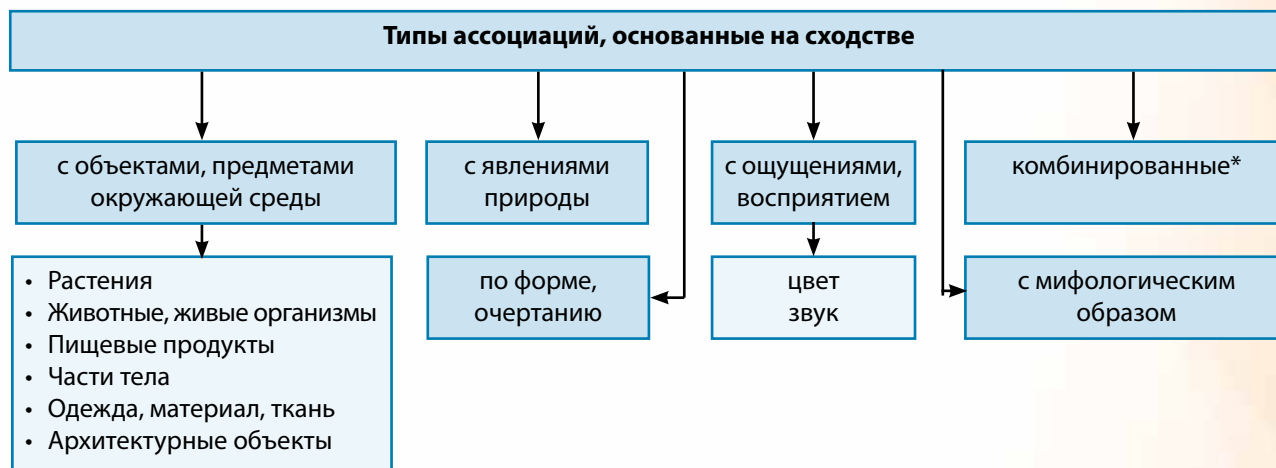
На рисунке 1 представлена систематизация терминов в зависимости от типов ассоциации. В основе понятия каждого ассоциативно-образного термина лежит сходство с тем или иным объектом и его отличительными признаками.

Большая часть ассоциативно-образных терминов (рис. 1) основана на сходстве с предметами окружающей среды. Особую группу составляют термины, сформированные на основе ассоциаций с мифологическими образами. Названия болезней и болезненных состояний часто основывались на античной мифологии. Так, мифологический образ лежит

в основе термина «голова Медузы» – *caput Medusae* [3]. Медуза – мифическое чудовище подземного царства. Согласно древнегреческому мифу, на голове Медузы вместо волос были змеи. Клинический термин «голова Медузы» обозначает характерное расширение околопупочных вен передней брюшной стенки, образующееся при застоях крови в воротной вене. Повод для такого сравнения и для создания такого термина дают змеевидные жгуты волос на голове мифической Медузы [5].

Анализируя состав терминов, их происхождение, можно убедиться, что терминология вербально закрепляет систему понятий той или иной области знания. На протяжении тысячелетий яркие, образные наименования продолжают оживлять терминологическую систему медицины, поэтому знание ее истории, закономерностей создания медицинских терминов способствует более глубокому усвоению и осмыслению их значений, а вместе с ними и явлений, которые им соответствуют. Это способствует, наряду с расширением общего образовательного уровня, глубокому пониманию диагностического смысла клинических терминов и развитию клинического мышления.

Эффективность ассоциативного клинического мышления непрерыв-



**Рисунок 1.** Типы ассоциативно-образных терминов в гастроэнтерологии

Примечание: \*термины, которые можно отнести одновременно к нескольким типам ассоциаций.

но повышается в процессе накопления врачебного опыта специалистом. В связи с этим практический интерес представляет систематизация и знание ассоциативных терминов и понятий в рамках отдельных клинических дисциплин, в том числе и в гастроэнтерологии. Ниже приведен перечень ассоциативно-образных терминов, нашедших применение при заболеваниях органов пищеварения.

1. **Сосудистые «звездочки»** (син. «паучки», телеангиэктазии) – это расширенные внутрикожные капилляры, состоящие из пульсирующей центральной части и лучеобразных разветвлений сосудов; признак заболевания печени.
2. **«Рубиновые» капельки** (син. симптом Тужилина, симптом «красных капелек») – ярко-красные пятнышки (аневризмы мелких сосудов) на коже живота, груди и спины, признак хронического панкреатита.
3. **«Печёночные ладони»** – стойкая эритема ладоней, встречается при портальном циррозе печени.
4. **Грибовидные сосочки** – округлые, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки сосочки в виде беловато-розовых «шляпок».
5. **Листовидные сосочки** – сосочки в виде овального, слегка приподнятого участка, разделенные поперечными бороздами на отдельные складки – «листочки».

#### 6. Нитевидные сосочки.

7. **«Волосатый» язык** (син. глоссофития, «ворсинчатый» язык) – гиперплазия нитевидных сосочков языка различной степени выраженности с их ороговением; встречается при различных патологических процессах желудочно-кишечного тракта.

8. **«Географический» язык** (син. десквамативный глоссит) – это воспаление языка, сопровождающееся отслаиванием верхней эпителиальной части, а также в некоторых случаях даже трещинами в языке; встречается при различных патологических процессах желудочно-кишечного тракта.

9. **«Лакированный» язык** – язык с ярко-красной гладкой блестящей поверхностью, обусловленный атрофией сосочков; наблюдается при хроническом колите, раке желудка, В12-дефицитной анемии, синдроме Платтера-Винсона.

10. **«Полированный» язык** – тотальная атрофия сосочков; встречается при крайне тяжелых и длительно протекающих анемиях.

11. **«Банкетный пищевод»** (син. симптом Бурхава) – спонтанный разрыв всех слоев стенки пищевода, сопровождающийся резкой болью в груди и (или) в надчревной области, иррадиирующей в спину, причиной является внезапное повышение давления внутри пищевода при закрытом

глоточно-пищеводном сфинктере в сочетании с отрицательным внутригрудным давлением, при интенсивной рвоте после обильного приема пищи, жидкости, употребления алкоголя, при интенсивном кашле, натуживании, поднятии больших тяжестей.

12. **Симптом «мокрой подушки»** – ночная регургитация застойного пищевого содержимого, возникающая во время сна; наблюдается при ахалазии кардии.

13. **«Заточный карандаш»** (син. «мышинный хвост», «птичий клюв», «кончик морковки», «опрокинутое пламя свечи») – вид пищевода при рентгенологическом исследовании, встречается при сужении терминального отдела пищевода; при дискинезии пищевода, при ахалазии кардии.

14. **«Немая» язва** (син. «молчащие» язвы) – бессимптомное течение язвенной болезни желудка.

15. **«Кинжальная» боль** – самые сильные болевые ощущения, наблюдающиеся при перфорации язвы.

16. **Отрыжка «тухлым яйцом»** – состояние, при котором в полость рта выбрасываются газы с примесью сероводорода из желудочно-кишечного тракта, наблюдается при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

17. **Рвота «кофейной гущей»** – рвотные массы, имеющие черно-коричневый цвет, обусловленный образованием солянокислого



гематина при взаимодействии крови с соляной кислотой желудочного сока, возникает при гастродуоденальных кровотечениях различной этиологии.

18. **Симптом «футбольного мяча»** (син. *симптом Шварца*) – определяется при пальпации передней брюшной стенки на участке вздутия в эпигастрии, где обнаруживается опухоль, которая дает руке ощущение эластичности; наблюдается при остром расширении желудка.
19. **Симптом «волны»** – ощущение рукой, приложенной к брюшной стенке, легких толчков при поколачивании по противоположной стороне живота; наблюдается при асците.
20. **«Голова Медузы»** (син. *«змеиное гнездо»*) – расширение подкожных вен передней брюшной стенки; встречается при циррозе печени.
21. **«Гробовая тишина»** (син. *симптом «Обуховской больницы»*) – ослабление или отсутствие кишечных шумов; наблюдается при перитоните.
22. **«Доскообразный» живот** – сильное напряжение мышц передней брюшной стенки; наблюдается при остром животе.
23. **Ладьевидный живот** – втянутый живот; наблюдается при пенетрации гастродуоденальной язвы, голодании, спазме кишечника и брюшных мышц.
24. **«Лягушачий» живот** (син. *«распластанный живот»*) – напряженный живот с истонченной растянутой кожей и расширенными в положении лежа боковыми отделами; встречается при асците, рахите.
25. **«Мышиный писк»** (син. *шум «писка»*) – звук в брюшной полости, иногда возникающий при пальпации спазмированного или стенозированного привратника желудка.
26. **Симптом «падающей капли»** – выслушивание шума на фоне ослабленной перистальтики кишечника при аускультации; характерный симптом кишечной непроходимости.

27. **«Серебристый» шум** – шум выходящего из перфоративного отверстия газа, выслушивается при внимательной аускультации в области эпигастрия; наблюдается при перфорации гастродуоденальной язвы.
28. **Желудок формы «песочных часов»** – деформация желудка при малигнизации язвы желудка.
29. **Симптом «ниши»** – рентгенологический признак язвы желудка: дефект ткани, заполненный введенным в желудок контрастным веществом, напоминает нишу.
30. **Симптом «указательного пальца»** (син. *симптом «пальцевого вдавления»*) – при рентгенологическом исследовании вследствие тонического сокращения стенки желудка образуется складка слизистой оболочки в виде указательного пальца, направленного в сторону «ниши» на малой кривизне желудка.
31. **«Фартучный» живот** – опущение передней брюшной стенки; наблюдается при ожирении.
32. **«Шум плеска»** (син. *симптом Склярова*) – появляется при наличии в желудке значительного количества жидкости и газа, признак стеноза привратника, кишечной непроходимости.
33. **Симптом «баллона»** (син. *симптом Кивуля (Kiwull)*) – высокий тимпанический звук с металлическим оттенком над раздутой петлей кишки, наблюдается при кишечной непроходимости.
34. **Симптом «Илеусный стон»** – обусловлен схваткообразным характером болей при кишечной непроходимости.
35. **«Симптом рубашки»** (син. *симптом Воскресенского, симптом «скольжения»*) – при быстром проведении ладонью по передней брюшной стенке (поверх рубашки) от правого реберного края вниз больной испытывает боль, признак острого аппендицита.
36. **Симптом «ваньки-встаньки»** (син. *симптом Розанова*) – признак внутрибрюшного кровотечения при разрыве селезенки: больной лежит на левом боку с

поджатыми к животу бедрами; при попытке повернуть больного на спину или другой бок он тотчас же переворачивается и занимает прежнее положение.

37. **Симптом «струны аппендикита»** (син. *симптом Чугаева*) – при пальпации удается прощупать сокращенные пучки наружной косой мышцы живота, напоминающие натянутые струны, признак острого аппендицита.
38. **Симптом «лужи»** – пациент лежит на животе в течение 5 мин., а затем переходит в коленно-локтевое положение, средние отделы живота отвисают. Врач устанавливает мембрану фонендоскопа на самую нижнюю точку живота и начинает постукивать пальцем, по боковой поверхности живота. Затем врач постепенно продвигает фонендоскоп по противоположному боковому отделу живота. Симптом считается положительным, если интенсивность и ясность звука внезапно повышаются. Это означает, что мембрана фонендоскопа продвинулась за край перитонеальной жидкости. Этот тест очень неудобен и затруднителен для выполнения. Поэтому он не может быть рекомендован в качестве обязательного исследования при асците.
39. **«Чаши» Клойбера** – чашеподобные тени в брюшной полости при рентгенографии в положении больного стоя; признак скопления жидкости и газов в кишечнике, рентгенологический симптом при кишечной непроходимости.
40. **«Булыжная мостовая»** – характерная горизонтальная и вертикальная исчерченность слизистой оболочки при ее воспалении, рентгенологический симптом болезни Крона.
41. **«Шагреновая» кожа** – слизистая оболочка зернистая при ректороманоскопии, наблюдается при неспецифическом язвенном колите.
42. **«Язвы-кратеры»** – крупные язвы неправильной формы с подрывными краями на слизистой оболочке, эндоскопический симптом, встречаемый при неспеци-

- ифическом язвенном колите.
43. **Симптом «пальцевых вдавлений»** (син. *псевдодивертикулы*, «отпечаток большого пальца») – рентгенологический симптом при ишемическом колите.
  44. **Симптом кишечных «арок»** – рентгенологический симптом кишечной непроходимости.
  45. **Симптом «рыбьего скелета»** – рентгенологический симптом, встречаемый при высокой кишечной непроходимости и связан с растяжением тощей кишки.
  46. **«Баллонообразная» ампула прямой кишки** – выявляется при ректальном исследовании, наблюдается при странгуляционной кишечной непроходимости.
  47. **Симптом «шнура»** – 1) резкое сужение рентгеновской тени участка подвздошной кишки при терминальном илеите; 2) резкое сужение рентгеновской тени участка толстой кишки при поражении толстого кишечника туберкулезом.
  48. **Форма «кофейного боба»** – при обзорной рентгеноскопии брюшной полости определяется расширенная петля кишечника, принимающая форму «кофейного боба», выявляется при кишечной непроходимости.
  49. **Червеобразный отросток** (син. *аппендикс*) – придаток слепой кишки.
  50. **«Брюшная жаба»** – приступ боли в животе вследствие недостаточности кровоснабжения кишечника при обтурации или спазме мезентериальных артерий, симптом дискинезии кишечника.
  51. **«Голодные боли»** – боли, появляющиеся по прошествии значительного времени после еды – через пять-шесть часов, они имеют тенденцию к уменьшению после очередного приема пищи. Характерны при язвах двенадцатиперстной кишки.
  52. **«Каловые камни»** (капролиты) – твердые каловые массы в толстой кишке, появляются при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.
  53. **«Гусиное перо»** – определение размера червеобразного отростка при пальпации.
  54. **«Бархатистая опухоль»** – ворсинчатые опухоли, доброкачественные эпителиальные опухоли ободочной и прямой кишок. Возникают из покровного эпителия слизистой оболочки. Поверхность опухоли покрыта большим количеством ворсин, слизью, напоминает мох.
  55. **«Каловая пробка»** – плотные каловые массы, образуются в кишечнике, когда происходит избыточное всасывание воды и формируются множественные каловые камни.
  56. **Симптом «серпа»** (син. *симптом «полумесяца»*) – радиологический признак, выявляемый при рентгенографии и компьютерной томографии. Представляет собой серповидный участок просветления, являющийся отражением скопления газа вокруг органа или патологического образования, признак перфорации полого органа.
  57. **«Водосточная труба»** – рентгенологический симптом, выпрямленность контуров кишки, встречается при язвенном колите.
  58. **Симптом «ленты»** – сужение терминального отдела подвздошной кишки и отсутствие нормального рисунка слизистой оболочки, рентгенологический симптом болезни Крона.
  59. **«Целующиеся» язвы** – наличие двух язв на передней и задней стенках двенадцатиперстной кишки.
  60. **Симптом «ректального плевка»** – выделение вместо кала только фрагмента слизи или слизи с гноем, наблюдается при колите, энтероколите.
  61. **Стул в виде «малинового желе»** – кровь свернулась в кале, но процессы разложения еще не успели начаться. Встречается при амебиазе, болезни Крона.
  62. **«Овечий» кал** – это один из признаков спастического запора. Выделение каловых масс человека в виде фрагментированных плотных комочков, причинами могут быть: синдром раздраженной толстой кишки; функциональная диарея; атонический колит; спастический колит; колит аллергической природы; недостаточное количество выпиваемой воды.
  63. **Стекловидная слизь в кале** – при амебиазе.
  64. **Стул в виде «рисового отвара»** – испражнения имеют вид зеленоватой жидкости с белыми рыхлыми хлопьями, похожими на рисовые, характерен для холеры.
  65. **Стул в виде «болотной тины»** – жидкий стул темно-зеленого цвета, встречается при сальмонеллезе.
  66. **Дегтеобразный стул** – черный цвет в сочетании с жидковатой или жидко-кашицеобразной консистенцией, появляется при кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в связи с образованием в нем солянокислого гематина (или сернистых соединений железа).
  67. **«Манная крупа»** (лимфангиоэктазии) – эндоскопически оболочка кишечника розовая, отечная, с высыпаниями белесоватого цвета, наблюдается в основном при патологии желчевыводящих путей или поджелудочной железы.
  68. **Моча «цвета пива»** – цвет мочи при увеличении уровня билирубина в крови, который выделяется с мочой, придавая ей насыщенный коричневый цвет, признак механической желтухи.

### Закключение

Приведенный выше перечень ассоциативно-образных терминов не только знакомит с тем или иным термином напрямую, но и помогает понять его происхождение, изменение и диапазон применения в клинике внутренних болезней. Список может быть полезен гастроэнтерологам, специалистам смежных профессий, а также для практикующих врачей других профилей, ВОП, резидентов, интернов, постоянно сталкивающихся с проведением дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с вовлечением органов пищеварения, полиорганной патологией, особенно у лиц старших возрастных групп.



## Польза пробиотиков вновь поставлена под сомнение

Группа ученых из США и Германии пришла к выводу, что пробиотики необязательны для здоровья организма. Как показали результаты исследования, опубликованные в журнале *Nature Communications*, в кишечнике жителей Танзании отсутствуют бифидобактерии, являющиеся ключевым элементом пробиотических культур, однако при этом у них редко встречаются заболевания толстой кишки.

Принято считать, что для восстановления нормальной микрофлоры кишечника, например, после приема курса антибиотиков или в связи с возникновением кишечной инфекции, полезно употреблять продукты, содержащие пробиотики, такие как йогурты и кисломолочные напитки. Тем не менее, по мнению ученых, не всем людям они необходимы, чтобы оставаться здоровыми. Также последние исследования показали, что пробиотики не приносят пользу при младенческих коликах.

До сих пор исследования микробиоты кишечника в основном были сосредоточены на людях, живущих в промышленно развитых странах, которые потребляют пищу с высоким содержанием сахара, соли и жира. Так, выяснено, что западная диета изменила состав и соотношение бактерий в кишечнике, сделав микрофлору более скудной и однообразной. Также в настоящее время обнаружена связь между разнообразием кишечной микробиоты и такими заболеваниями, как, например, болезнь Крона, колит и рак толстой кишки.

В новом исследовании международная группа ученых из Университета Невады в Лас-Вегасе (UNLV) и Института эволюционной антропологии общества Макса Планка в Лейпциге собрала и проанализировала образцы фекалий, взятых у хадза – коренного народа, проживающего на севере Танзании. Они представляют собой

одну из последних существующих общин охотников-собирателей, которые живут так же, как жили наши предки до появления сельского хозяйства около 10 тысяч лет назад. В их рацион питания входит в основном мясо, растительная пища и мед.

Исследователи собрали фекальные образцы 27 членов их общины в возрасте от 8 до 70 лет и провели генетический анализ обнаруженных в них бактерий. Затем, сравнив ДНК этих бактерий с ДНК бактерий, выделенных из фекалий итальянцев и африканских фермеров, ученые обнаружили, что хадза были единственными людьми, в кишечнике которых отсутствовали бифидобактерии (*Bifidobacterium*), которые наряду с лактобактериями (*Lactobacillus*) являются одним из основных пробиотиков и позиционируются как необходимые для здоровья кишечника. Этот факт, по-видимому, связан с тем, что данный африканский народ не употребляет в пищу молочные продукты.

Также в кишечной микрофлоре у народа хадза был обнаружен большой процент трепонем (*Treponema*), которые являются патогенными и вызывают такие заболевания, как сифилис, пародонтит и системная красная волчанка. Тем не менее, у них практически не встречаются аутоиммунные расстройства, ожирение или сахарный диабет, которые считаются связанными с дисбактериозом кишечника.

«Нам следует пересмотреть наши представления о том, что считать здоровым и нездоровым, поскольку различия в составе и соотношении бактерий кишечника зависят прежде всего от диеты», – отметила главный автор исследования Алисса Криттенден (Alyssa Crittenden). По ее словам, полученные данные могут помочь в понимании того, как различные виды бактерий взаимодействовали друг с другом до начала производства пробиотиков в промышленных масштабах и их повсеместного употребления.

## Дробное питание оказалось бесполезным и опасным при ожирении

Дробное питание, обычно рекомендуемое при ожирении, не только не ведет к усилению метаболических процессов и снижению массы тела, но даже опасно для здоровья. Ключевое значение для похудения имеет лишь общее количество калорий, потребляемых за день. К такому выводу пришли авторы небольшого исследования, чьи результаты были представлены на проходящей с 24 по 27 марта в Ливерпуле (Великобритания) ежегодной конференции международного Общества эндокринологии.

В эксперименте принимали участие 24 женщины, часть из которых страдала ожирением, а часть имела нормальную массу тела. Объем суточного потребления калорий у всех участниц было одинаковым, но некоторые из них по случайной выборке получали пищу два раза в день,





# СИРОП ХОЛОСАС

## Лекарственная форма

Сироп 125 мл, 250 мл,  
150 г.

**Состав:** сгущенный водный экстракт из плодов шиповника с добавлением сахара.

Холосас - натуральный желчегонный препарат, повышает функциональную способность печени, обладает мягким желчегонным действием, усиливает образование желчи и желчных кислот. Действие препарата обусловлено содержанием в шиповнике органических кислот и флавоноидов.

Препарат также нормализует и стимулирует секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышает ферментативную активность желудочного сока, усиливает перистальтику кишечника при его атонии.

Кроме того, Холосас укрепляет иммунную систему, предупреждает хронизацию воспалительного процесса, стимулирует организм в целом (благодаря наличию витамина С и других полезных компонентов).

Рекомендуется при гепатитах при нарушениях оттока желчи и некалькулезных холециститах.

Принимается внутрь за 30 минут до еды.

Взрослым по 1 чайной ложке 2-3 раза в день.

Детям 3-12 лет по 1/4 чайной ложке 2-3 раза в день.

Детям с 12 лет по 1/2 чайной ложке 2-3 раза в день.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, сахарном диабете, желчекаменной болезни, детям до 3 лет.



# СИРОП ИЗ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА

Лекарственная форма

Сироп 125 мл и 250 мл

**Состав:** экстракт плодов шиповника, кислота аскорбиновая, сахарный сироп.

Сироп из плодов шиповника - препарат растительного происхождения.

В шиповнике имеется богатейший набор витаминов (витамин С, Е, Р, группы В, бета-каротин), а также ценнейший комплекс микроэлементов с преобладанием марганца, железа, меди, кобальта, фосфора, магния, фенольных соединений, пектинов, лимонной и яблочной кислот.

Препарат оказывает общеукрепляющее действие, стимулирует неспецифическую резистентность организма, усиливает регенерацию тканей, уменьшает проницаемость сосудов, принимает участие в углеводном и минеральном обмене, обладает противовоспалительными, иммуностимулирующими свойствами, а также желчегонным действием (за счет наличия органических кислот и флавоноидов).

Рекомендуется для профилактики и лечения гиповитаминоза С и Р, иммунодефицитных состояний, инфекций, астении, в составе комплексной терапии атеросклероза, заболеваний печени и почек, кишечника, язвенной болезни желудка, геморрагическом диатезе.

Назначается внутрь взрослым по 1-2 столовые ложки, детям 3-6 лет по 1 чайной ложке, 6-12 лет по 1 десертной ложке 2-3 раза в день. Курс лечения 20-30 дней.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, сахарном диабете, желчнокаменной болезни, тромбозах, тромбофлебитах, эндокардитах, недостаточности кровообращения.





а некоторые – пять раз в день. При этом проводился мониторинг энергозатрат участниц в течение суток.

Было установлено, что на количество сжигаемых за сутки калорий не влияет частота приемов пищи – и те, кто питался часто и понемногу, и те, кто делал это редко и помногу, расходовали примерно одинаковый объем энергоресурсов. При этом в случае страдающих ожирением дробное питание оказалось даже опасным для здоровья – к концу дня у тех участниц с избыточной массой тела, которые ели пять раз, в крови накапливался значительно более высокий уровень эндотоксинов, чем у тех, кто питался только два раза.

Эндотоксины – токсические вещества, образующиеся при распаде бактериальных клеток. Известно, что эндотоксины провоцируют продукцию в организме воспалительных цитокинов. Предыдущие исследования показали, что повышение уровня эндотоксинов в крови в связи с регулярным потреблением пищи с высоким содержанием жиров ведет к хронической воспалительной реакции, следствием которой являются диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания.

«Наше исследование выявило два основных факта. Первый из них – объем и частота приемов пищи в течение дня не влияет на число сжигаемых калорий, значение для снижения веса имеет только общее количество калорий, потребленных за сутки, – отметил ведущий автор работы Милан Кумар Пийя (Milan Kumar Piya) из клиники при университете Ковентри (Великобритания). – Второе – ожирение и так связано с повышением уровня эндотоксинов в крови, что вызывает воспалительную реакцию и ведет к метаболическим расстройствам, и дробное питание только увеличивает этот риск».

## Пользу темного шоколада для сердца обеспечили бактерии кишечника

Американские ученые выяснили точную причину пользы темного шоколада для сердечно-сосудистой системы: как оказалось, полезные бактерии кишечника расщепляют его до обладающих противовоспалительными свойствами веществ, которые и оказывают благоприятное воздействие на сердце и сосуды. Результаты исследования были представлены на 247-й национальной встрече и выставке Американского химического общества (ACS), которая прошла в этот четверг в Далласе.

Польза темного шоколада для здоровья была известна на протяжении многих веков, однако точная причина до сих пор оставалась неясной. Теперь ученые из университета штата Луизиана обнаружили, что полезные микроорганизмы кишечника, такие как бифидобактерии (*Bifidobacterium*) и молочнокислые бактерии (*Lactobacillus*) прекрасно размножаются, используя шоколад для своей жизнедеятельности.

«Когда вы едите темный шоколад, эти бактерии расщепляют его и активно растут, производя противовоспалительные соединения», – объяснила Мария Мур (Maria Moore), один из исследователей. И когда эти соединения усваиваются организмом, всасываясь в кровь через стенку кишечника, они уменьшают воспалительные процессы в тканях сердечно-сосудистой системы, что снижает риск развития инфаркта и инсульта.

Это исследование впервые показало действие темного шоколада на различные типы кишечных бактерий. В своих экспериментах ученые изучили действие какао-порошка, используя для имитации нормального пищеварения модель пищеварительного тракта человека, состоящую из ряда видоизмененных пробирок. Затем они подвергли неперевариваемые (балластные) вещества бескислородному расщеплению фекальными бактериями.



Какао-порошок, основной ингредиент шоколада, содержит полифенолы (антиоксиданты), например, катехин и эпикатехин, и небольшое количество пищевых волокон. Все эти компоненты практически не перевариваются, но когда они достигают толстой кишки, их начинают расщеплять живущие там полезные микробы. Пищевые волокна при этом ферментируются, а крупные полифенольные полимеры метаболизируются до более мелких и легко всасываемых молекул. Эти небольшие молекулы и обладают противовоспалительной активностью.

Главный автор работы Джон Финли (John Finley) отметил, что комбинирование пищевых волокон какао с пребиотиками (компонентами пищи, которые не перевариваются в желудочно-кишечном тракте, но ферментируются нормальной микрофлорой толстого кишечника и стимулируют ее рост), скорее всего, улучшит общее состояние здоровья человека и поможет преобразовать полифенолы в противовоспалительные соединения.

Таким образом, по словам профессора Финли, люди могут увеличить полезные свойства темного шоколада для своего здоровья, если будут употреблять его в сочетании с фруктами, например, такими, как гранат, банан или ягоды асаи.

Medportal.ru



## VII Международный Конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

16 мая в г. Актобе (Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова) проходил VII Международный Конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан».

Конгресс проводился при официальной поддержке Министерства Здравоохранения РК, Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности, Ассоциации представительств фармацевтических фирм в Республике Казахстан.

На открытии с приветственным словом выступили:

- Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна – академик НАН РК, д.м.н., профессор, начальник управления фармакологической экспертизы НАЦЭЛС МЗ РК, Почетный гражданин г. Актобе
- Бекмухамбетов Е.Ж. – ректор Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, доктор медицинских наук, профессор

В работе Конгресса приняли участие ведущие ученые Казахстана, России и Украины.

Конгресс собрал более 800 врачей, специализирующихся в неврологии, кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и фармаконадзоре.

