

Собственник:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Подписной индекс: 74537
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)
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)
Кайшибаев Н. 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)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Нуртолкын Карманова

Журналисты:
Болатова Жамиля, Тленчиева Нагима,
Шматова Ольга

Технический редактор:
Орлова Светлана

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:
050051, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
тематический журнал**

№ 5 (9), 2012

Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемые коллеги!

Мы рады приветствовать вас
на страницах очередного номера
научно-практического тематического
журнала «Человек и Лекарство –
Казахстан», который посвящен
гастроэнтерологии и гепатологии.
Гостем редакции стал заведующий
кафедрой внутренних болезней
Казахстанско-российского медицин-
ского университета, профессор Абай
Кенжебаевич Жангабылов. В своем ин-
тервью он раскрывает настоящее и
будущее гастроэнтерологии в нашей
республике.

Познавательными будут рекомендации Маастрихт-4, которые были
приняты на очередном XXIV заседании Международной рабочей группы
по *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспали-
тельных процессах пищеварительного тракта и раке желудка
в г. Дублине (Ирландия). В продолжение темы опубликованы новые стан-
дарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных
с *Helicobacter pylori* заболеваний.

В номере заявлены новые рубрики: «Клуб гастроэнтеролога», «Круглый
стол». Темой клуба стала «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь».
Здесь вы сможете ознакомиться с рекомендациями по обследованию и лече-
нию больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и новыми стан-
дартами диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных
с *Helicobacter pylori* заболеваний.

Не обошли стороной мы и новые методы лечения и профилактики заболе-
ваний печени. Обращаем ваше внимание на статью главного гепатолога
МЗ РК, д.м.н. К.С. Калиаскаровой.

Мы делаем все возможное, чтобы наш журнал стал еще более
популярным и полезным для вас, дорогие наши читатели! Поэтому на
страницах журнала мы поместили анкету, которую вы можете запол-
нить и отправить в редакцию, что даст вам право на бесплатную
подписку до конца текущего года.

Коллектив редакции сердечно поздравляет вас с профессиональным
праздником – Днем медицинского работника!

Дело, которому вы служите гармонично соединяет воедино науку
и искусство, профессионализм и ответственность,
любовь к ближнему и сострадание.

Люди, избравшие своей профессией медицину, обладают
особыми душевными качествами.

Желаем вам крепкого здоровья,
благополучия и неугасаемой влюбленности в Медицину!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ЛИЧНОСТЬ

Настоящее и будущее гастроэнтерологии. Интервью с президентом казахстанского филиала Ассоциации гастроэнтерологов тюркоязычных стран, профессором Жангабыловым А.К.6

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Рекомендации Маастрихт-4	11
Современные возможности терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. <i>Ташенова Л.К., Шумков Ю.П., Гридин И.О.</i>	14
Язвенная болезнь, ассоциированная с <i>Helicobacter pylori</i> (Новые стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> заболеваний)	18
Включение висмута трикалия дицитрата в классическую тройную эрадикационную терапию – простой путь решения проблемы лечения хеликобактер-ассоциированной патологии. <i>Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., Гречушников В.Б., Андреев Н.Г.</i>	22

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение синдрома холестаза у детей с паренхиматозными гепатитами, конъюгационной желтухой и дискинезиями желчевыводящих путей. <i>Идрисова Р.С., Досбаева Ж.Т., Жексеитова Г.А., Мухатаева Р.М.</i>	26
Сравнение диагностической значимости различных методик выявления инфицированных бактерией <i>Helicobacter pylori</i> . <i>Рапопорт С.И., Гречушников В.Б., Сакович Л.В., Афонин Б.В., Юрасов В.В.</i>	30
Оценка эффективности препарата Гепадиф® при хроническом токсическом гепатите сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением. <i>Шаповалова И.О.</i>	36

КРУГЛЫЙ СТОЛ

Особенности реабилитации при предраковых заболеваниях органов пищеварения. <i>Бектаева Р.Р.</i>	41
Препарат Санпраз в лечении пациентов с ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией. <i>Пахомова И.Г.</i>	44

КЛУБ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Тема: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация.....	50
---	----

Новые стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> заболеваний	53
Обволакивающие препараты в терапии некоторых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. <i>Васильев Ю.В.</i>	54
Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога. <i>Минушкин О.Н.</i>	58

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С	64
Критерии эффективности и прогностические факторы лечения хронических вирусных гепатитов в Казахстане. <i>Калиаскарова К.С.</i>	71

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? <i>Вовк Е.И.</i>	74
Современные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. <i>Глущенко С.В.</i>	84
Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее. <i>Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И.</i>	86

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

От новых технологий производства к новым фармакотерапевтическим возможностям. <i>Успенский Ю.П., Балукова Е.В.</i>	92
--	----

ОБЗОРЫ

Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике. <i>Скрытник И.Н., Маслова А.С.</i>	97
Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. <i>Ушкалова Е. А., Коровякова Э. А.</i>	104
Новый прокинетик в Казахстане. <i>Кайбуллаева Д.А.</i>	110
Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени. <i>Шульпекова Ю.О.</i>	112

КОНГРЕССЫ, СЕМИНАРЫ

Пробиотики в свете доказательной медицины	117
Жировая болезнь печени – проблема современности	122
IV Украинская гастроэнтерологическая неделя	124
XIX-я Европейская Гастроэнтерологическая неделя (UEGF) в Стокгольме	125

ГАСТРОДАЙДЖЕСТ	126
----------------------	-----

Настоящее и будущее гастроэнтерологии

В настоящее время к болезням органов пищеварения относят 70 основных и около 150 редко встречающихся. Это обусловлено многими причинами: неблагоприятными факторами окружающей среды, избыточным употреблением лекарств, стрессами. Немаловажную роль играет в этом и нерациональное питание. О проблемах гастроэнтерологии мы беседуем с президентом казахстанского филиала Ассоциации гастроэнтерологов тюркоязычных стран, руководителем международного проекта по изучению *Helicobacter pylori* в Казахстане, заведующим кафедрой внутренних болезней Казахстанско-российского медицинского университета, профессором Абаем Кенжебаевым Жангабыловым

Абай Кенжебаевич, как Вы оцениваете актуальность проблема патологии органов пищеварения в нашей республике, в мировой практике?

– Органы пищеварения имеют тесную структурно-функциональную связь и представляют единую физиологическую систему. Именно поэтому первичное или преимущественное поражение какого-либо отдела системы пищеварения, как правило, приводит к расстройствам её функционирования в целом. Система пищеварения обеспечивает весь организм пищевыми ингредиентами и энергией. Именно поэтому самые разнообразные заболе-



вания различных органов тесно связаны с патологией ЖКТ.

Ежегодно в Европе проходят международные форумы по гастроэнтерологии – UEGW (Объединенная Европейская гастро-неделя), на которые съезжаются свыше 10 тысяч специалистов (терапевты, гастроэнтерологи, хирурги, эндоскописты, ученые) из более 100 стран мира. Цель этих грандиозных мероприятий – обсуждение, обмен опытом, представление новейших достижений в области диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения. Во время конгрессов проводятся семинары по проведению последипломных образовательных тренингов для специалистов, круглые столы по координации деятельности разных профессиональных и научных сообществ, а также мастер-классы для специалистов. Масштаб мероприятий и круг обсуждаемых вопросов современной гастроэнтерологии говорят о том, что проблема заболеваемости органов пищеварения

актуальна для всего мирового сообщества, в том числе и для Казахстана.

Проблема вирусных гепатитов продолжает оставаться актуальной для здравоохранения в мире, в том числе и в Казахстане – в течение многих лет регистрируется высокая заболеваемость вирусными гепатитами. Гастроэзофагельную рефлюксную болезнь на всех международных форумах последних лет называют болезнью XXI века. В структуре патологии ЖКТ одно из лидирующих мест занимает недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Определенную роль в возникновении заболеваний органов пищеварения играют социальные факторы: низкий уровень материальной обеспеченности, сопровождающийся качественной и количественной неполноценностью питания, плохими жилищными условиями. Многочисленными гигиеническими исследованиями доказано, что

пагубное влияние экологических агентов (загрязнение атмосферного воздуха, некачественная питьевая вода и пр.) также играют определенную роль в повышении риска формирования патологии желудочно-кишечного тракта.

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране. В ближайшее время для Казахстана особо актуальной остается проблема НР, профилактика, лечение Хеликобактер-ассоциированных заболеваний.

Расскажите, пожалуйста, чем опасен *Helicobacter pylori*, каковы источники и пути его распространения?

– Инфекция чаще всего распространяется фекально-оральным или орально-оральным путем. Инфицирование НР обычно происходит в детстве, и бактерия при отсутствии лечения живет в организме неопределенно долго. Частота инфекций НР среди детей от 2 до 8 лет в развивающихся странах составляет 10% в год и достигает почти 100% к взрослому возрасту. Основные причины инфицирования НР – это несоблюдение санитарных норм, употребление воды из открытых водоемов, купание в них, неполноценное питание, скученность людей.

НР практически у всех инфицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в гастродуоденальной слизистой оболочке. Последние уточненные результаты широкомасштабных исследований в разных странах мира показали, что на долю язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией НР, приходится 90-100% дуоденальных язв и 60-70% язв желудка. Хеликобактерный гастрит наиболее распространенный вариант гастрита. Воспаление слизистой оболочки желудка,

вызванное НР, составляет 90% среди всех форм гастритов.

Кроме того, инфекция *Helicobacter pylori* на сегодняшний день считается ведущим фактором в патогенезе рака желудка. Именно она является причиной развития хронического гастрита – обязательного звена в цепи процессов, ведущих к РЖ. Этот процесс получил название «каскад Корреа» – по имени автора, который впервые подробно описал стадии развития аденокарциномы желудка:

- Инфекция *H. Pylori*
- Хронический поверхностный гастрит
- Хронический атрофический гастрит
- Кишечная метаплазия
- Дисплазия
- Аденокарцинома

Какие методы диагностики хеликобактериоза используют в настоящее время? Насколько они специфичны и достоверны? Возможно ли обследование неинвазивным способом?

– Основным диагностическим стандартом является эндоскопия с уреазным тестом. Эффективными диагностическими методами исследования являются бактериологические, серологические, молекулярные (ПЦР). Причем, по выявленным штаммам, во время проведения скрининга населения на НР в Америке, мы определили место рождения обследуемого. То есть тесты высокоспецифичны, чувствительны и достоверны. Что касается неинвазивных методов, то широко применяется эффективный дыхательный тест. С профессором Дэвидом Грахамом (колледж Бэйлор, Хьюстон, США) мы продолжаем совместную работу по определению антигена в кале, что позволит диагностировать НР после проведения курса лечения НР, а также у детей для оценки эрадикации НР.

Какова статистика излечения хеликобактериоза?

– С увеличением резистентности НР к кларитромицину и полирезистентности к метронидазолу подбор препаратов для комбинированного эрадикационного лечения НР – непростая задача. Дело в том, что данный микроорганизм по ряду причин не является «легкой мишенью» для антибактериального воздействия. Во-первых, он заселяет особую среду обитания – располагается на поверхности эпителиоцитов желудка под слоем слизи в условиях кислой среды. Многие антибиотики инактивируются в кислой среде. Поиск оптимального, эффективного и хорошо переносимого режима терапии привел к созданию схем лечения определенных нозологий на основе рекомендаций международных Маастрихтских концепций. Успешность эрадикации оценивается при отсутствии микроорганизмов в биоптатах, отрицательного результата быстрого уреазного теста или исследования антигена в кале.

Процент эрадикации составляет от 81 до 87% случаев при включении левофлоксацина. В Италии, Испании используется последовательная терапия, где уровень эрадикации составил 91-95%. В Японии, Корее ведется поиск альтернативных вариантов лечения НР.

Таким образом, проблема лечения НР остается открытой.

Абай Кенжебаевич, Вы участвуете в ежегодных Европейских гастроэнтерологических, неоднократно сами организовывали международные конгрессы по гастроэнтерологии. Какие вопросы актуальны на сегодняшний день?

– На конгрессах рассматриваются наиболее актуальные вопросы современной гастроэнтерологии – функциональные

гастроинтестинальные расстройства, заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, опыт применения современных препаратов.

Однако по сравнению с международными форумами прошлых лет акценты несколько сместились. В частности, значительно меньше обсуждается вопрос о хеликобактерной инфекции и ее последствиях.

С чем это связано?

– Несмотря на то что НР на сегодняшний день является наиболее распространенной инфекцией человека во всем мире, в экономически развитых странах проблема хеликобактериоза потеряла свою актуальность, следовательно, успешно решаются вопросы профилактики, лечения хронических гастритов, язвенной болезни, рака желудка. Прослеживается четкая корреляция – чем ниже социально-экономический статус населения, тем выше риск инфицирования. Наша страна относится к развивающимся странам, и пока этот вопрос ждет своего решения.

Какие, по Вашему мнению, инновационные технологии диагностики и лечения болезней органов пищеварения перспективны?

– Применение стволовых клеток перспективно для лечения заболеваний ЖКТ. В частности, мезенхимные стволовые клетки (МСК) – один из основных элементов клеточной терапии. В последние годы хорошо изучены иммуносупрессивные свойства, что позволяет использовать МСК при «реакции – хозяин против трансплантата». Экспериментальные и клинические данные показали, что трансплантации МСК оказывают иммуномодулирующий эффект при различных аутоиммунных заболеваниях. Использование МСК вызывает длительные ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника, в част-

ности болезни Крона. Улучшения начинаются сразу после введения стволовых клеток в кровяное русло и подтверждаются рентгенологическими и колоноскопическими обследованиями: симптомы и биологические маркеры болезни Крона быстро исчезают.

Неоспоримым достоинством применения МСК служит то, что существует возможность применения собственного (аутологичного) материала.

Огромный интерес представляет капсульная эндоскопия, используемая в Японии, Италии, Америке. Это изобретение является огромным технологическим прорывом в методах исследования ЖКТ. При некоторых заболеваниях (желудочно-кишечные кровотечения, целиакии, болезнь Крона, полипы, дивертикулы, язвы тонкого кишечника) капсульная эндоскопия является единственным методом диагностики данных заболеваний. Исследование с помощью эндоскопической капсулы позволит поставить диагноз пациентам с болями в животе неясного генеза, при кровотечениях ЖКТ, которые не выявляются обычными методами исследования.

Насколько взаимосвязаны проблемы с ЖКТ и общая аллергическая настроенность?

– Я бы сказал очень тесная взаимосвязь.

При правильной работе системы адаптации организм адекватно реагирует на изменения окружающей среды, на действия факторов раздражителей как внешних, так и внутренних, и, конечно же, на принимаемую пищу. Если переваривание пищи происходит правильно, то есть все пищевые компоненты расщепляются до безопасных размеров молекул, которые должны поступать в кровь, то слизистая и оболочка микробной биопленки не повреждаются. И антигены, с которыми контактирует организм, не становятся для организма ал-

лергенами. В случае если пища не подверглась достаточному расщеплению, то крупные фрагменты не полностью переваренной пищи способны нарушить микробную биопленку и стать аллергенами. А поскольку основное количество антигенов, с которыми встречается человек в своей жизни, проходят в виде пищи через ЖКТ, то вышеперечисленное вполне может являться прямыми или опосредованными причинами, которые вызывают иммунитет реагировать определенным образом.

Пищевая непереносимость также может быть причиной аллергической реакции.

Если подобные «патологические» факторы носят длительный, хронический характер, то и иммунная система ведет себя адекватно. Другими словами иммунитет не может устранить патологическое воздействие полностью, а может лишь остановить его дальнейшее расширение или распространение, перестраивая свою функцию и потенциально повышая риск сенсибилизации к любому антигену, который может стать аллергеном.

Сейчас пациенты, особенно пожилые, являются активными потребителями широко рекламируемых лекарственных препаратов. Таким образом, сам пациент может устроить лекарственную полипрагмазию, не уведомив лечащего врача о том, чем он дополнил назначения. Абай Кенжебаевич, каковы пути преодоления проблемы лекарственной полипрагмазии при полиморбидности?

– Действительно, часто именно полиморбидность является причиной лекарственной полифармакотерапии. Но у нас есть утвержденные протоколы лечения, согласно которым каждый специалист обязан сделать свои назначения.

Руководствуясь благими намерениями вылечить сразу имеющиеся у пациента болезни, и побыстрее, врач не всегда задумывается о взаимодействии препаратов, возможном нежелательном их действии. Поэтому я вижу решение проблемы в качественной лечебно-диагностической тактике: лечение должно быть этиотропным, а обследование максимально полным. И хотел бы обратить внимание на осведомленность пациентов относительно того, чтобы они соблюдали назначения врача, а не занимались самолечением по рекламе.

В настоящее время на рынке имеется огромное количество БАДов. Абай Кенжебаевич, Ваше отношение к БАДам, в том числе для борьбы с такой распространенной проблемой, как ожирение.

– БАДы не проходят такой жесткий всесторонний контроль, как лекарственные средства (клинические испытания, химические анализы). Кроме того, на упаковке БАДов часто написано столько показаний, что диву даешься, что оно и от головной боли, и от ожирения, и потенцию повышает, причем с гарантированным эффектом. Чудо-средство какое-то. У меня это вызывает недоверие и сомнение в качестве, эффективности и безопасности биологической активной добавки.

По поводу ожирения. «Выпил таблетку и похудел за 5 дней на 10 кг» – это агрессивная реклама, введение в заблуждение потребителя. Если человек быстро худеет за короткий срок, значит, эти таблетки содержат мочегонные и слабительные компоненты, при прекращении приема он также быстро наберет первоначальный вес. При ожирении на фоне эндокринных нарушений или при генетической предрасположенности необходима обязательная консультация врача. Поэтому в своей практике я не назначаю

своим пациентам БАДы и апеллирую к здравому смыслу: «Не верьте рекламе!».

Любую болезнь легче предотвратить, чем лечить. И в Государственной программе «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 гг. «скринингу на раннее выявление предопухолевых, злокачественных новообразований толстой и прямой кишки» уделяется большое внимание. С одной стороны: новообразования – это область онкологии, с другой стороны – кишечник – это орган ЖКТ.

Какие симптомы могут дать понять человеку, что ему пора задуматься о состоянии своего желудочно-кишечного тракта. И к какому специалисту следует обратиться с целью профилактического осмотра: к онкологу или гастроэнтерологу?

– Порой нам, гастроэнтерологам, достаточно по внешнему виду пациента определить то или иное заболевание. Мы обращаем внимание на «красные флажки» (симптомы, позволяющие заподозрить не функциональные, а органические поражения органов пищеварения): снижение массы тела, постоянные, интенсивные боли в животе, лихорадка, ректальные кровотечения, физикальные изменения (гепатомегалия, спленомегалия и т.д.), наличие анемии, лейкоцитоза, повышения СОЭ, возраст, отягощенная наследственность. Но для точной диагностики болезни, определения ее характера и степени тяжести мы проводим эндоскопическую диагностику. Гастроскопия с гистологическим исследованием биоптатов является «золотым стандартом» диагностики атрофического гастрита и раннего рака желудка.

В последние годы в клинической практике используется серологический скрининг заболеваний желудка, включающий определение в сыворотке крови

антител класса G к *H. pylori*, пепсиногена I и гастрина-17.

Считается, что рак легкого по заболеваемости и смертности в Казахстане занимает первое место. На самом деле самой распространенной и нарастающей причиной смерти в области онкологии являются опухоли желудочно-кишечного тракта. Опухоли желудочно-кишечного тракта искусственно разделили на несколько локализаций, например, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, колоректальный рак, но это же единый желудочно-кишечный тракт, разница лишь в локализации опухоли. Если суммировать всю смертность от опухолей желудочно-кишечного тракта, то она с большим отрывом от злокачественных опухолей других органов будет на первом месте.

Опухоль начинается не на пустом месте. Рак желудка зачастую возникает у лиц, у которых имеется НР-ассоциированный гастрит. Рак пищевода может возникнуть у тех, кто долгое время страдал ГЭРБ. Часто рак печени возникает у людей, перенесших вирусный гепатит В и С. Колоректальный рак имеет сложную патогенетическую основу.

Заболеваниями органов пищеварения и печени занимаются гастроэнтерологи, а злокачественными заболеваниями – онкологи. К онкологам, как правило, попадают пациенты с клиническими симптомами. Следовательно, профилактикой должны заниматься гастроэнтерологи. Доказано, что в здоровой слизистой оболочке рак не возникает. Многочисленные клинические наблюдения и морфологические исследования патологически измененной слизистой оболочки позволили приблизиться к пониманию патологических процессов, которые, возможно, являются предраковыми. При эндоскопическом обследовании мы, гастроэнтерологи, можем выявить дисплазию и метаплазию слизистой оболочки, и

вовремя отправить пациента для более глубокого обследования к терапевту, онкологу. Эндоскопическая диагностика рака пищевода, желудка и толстой кишки является неизменным «золотым стандартом», позволяя выполнить биопсию для морфологической верификации диагноза. На лекциях, в беседах со студентами и врачами я всегда обращаю внимание на необходимость быть предельно внимательными, так как прогноз заболевания в значительной степени зависит от своевременности постановки диагноза опухоли, что придает огромное значение ранней диагностике.

Как показал мировой опыт, проведение скринингового обследования является наиболее перспективным для раннего выявления злокачественных новообразований.

Сейчас и у нас, и за рубежом много внимания уделяется рациональному питанию. Насколько актуальна сегодня пословица «Завтрак – съешь сам, обед – подели с другом, ужин – отдай врагу». Идеальный завтрак, обед и ужин с точки зрения гастроэнтеролога?

– Пословица не утратила своей актуальности и сегодня. Единственное, я бы внес коррективу относительно ужина. Ужинать надо, но стараться не переедать и не поздно. Перед сном можно выпить стакан молока или кефира. Относительно «идеального» завтрака, обеда и ужина, считаю, что питаться нужно рационально, полноценно, сбалансированно. Употреблять нужно мясные, молочные продукты, мучные изделия, фрукты, овощи, растительные и животные жиры, и тогда все необходимые вещества: витамины, микроэлементы, биологически активные вещества растительного происхождения, ПНЖК, антиоксиданты будут

присутствовать в продуктах питания. Но должна быть культура питания, не переедать, не злоупотреблять «заморскими» фруктами (генетически не все они приемлемы для нас). И конечно, я категорически против «жидких сахаров» (так называемых газированных напитков) и фаст-фудов.

Вопрос подготовки кадров. Какие инновационные проекты по подготовке врачей-гастроэнтерологов внедряете на кафедре? Сотрудничаете ли Вы с коллегами из дальнего зарубежья, СНГ?

– На международных форумах в рамках конгрессов проводятся специальные образовательные программы, включающие в себя как лекции, так и мастер-классы по совершенствованию различных практических навыков: эндоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и т.д. Во время конгрессов обсуждаются Руководства по лечению заболеваний органов пищеварения, разработанные ведущими экспертами на основе доказательной базы их эффективности. И естественно, полученные знания и умения мы передаем нашим врачам, студентам, издаем учебно-методические рекомендации.

На нашей кафедре мы работаем по следующим научным направлениям: эпидемиологические исследования региональных особенностей гастроэнтерологических заболеваний; разработка новых инвазивных и молекулярно-генетических технологий диагностики; разработка скрининговых программ для ранней диагностики гастроэнтерологической патологии т.д. И конечно, наша образовательная деятельность направлена на обучение врачей общего профиля с идеологией профилактики заболеваний.

Считаю, что назрела необходимость в Казахстане создать межрегиональный центр для

диагностики и лечения тяжелых форм гастроэнтерологических болезней.

Сотрудничаем ли мы с коллегами из дальнего зарубежья? Да, мы продолжаем работу над совместным II Казахско-американским проектом с Дэвидом Грахамом, под эгидой Международного научно-технического центра, а также с учеными Италии, Японии, России и других стран.

Как Вы думаете, что необходимо для сохранения здоровья нашего населения?

– В США, Европе все больше и больше людей осознают важность и преимущества оздоровительного лечения. У них есть понимание того, что нужно больше внимания уделять поддержанию здоровья, а не лечению болезней.

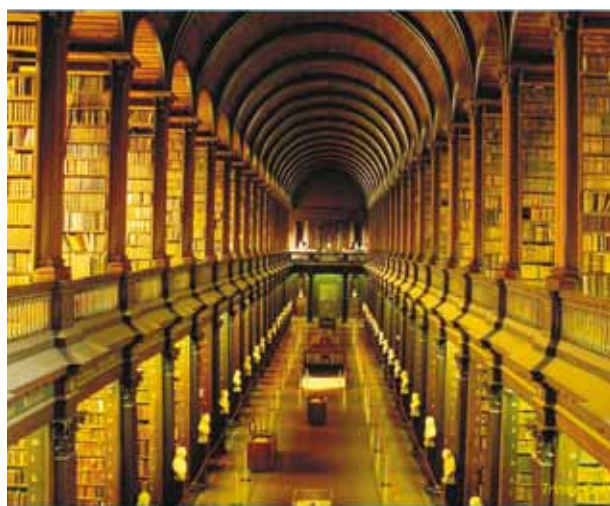
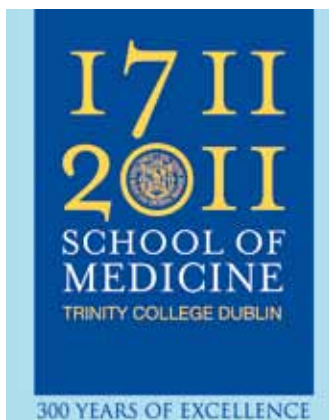
При появлении симптомов, ухудшающих качество жизни, необходимо своевременное обращение за медицинской помощью. За рубежом пациенты после 40 лет проводят исследования, в том числе эндоскопические, когда чувствуют дискомфорт, когда есть жалобы, или для профилактики. Лучше болезнь предупредить.

В Казахстане также наблюдаются положительные сдвиги в сторону ПМСП. Профилактика заболеваний органов пищеварения предусматривает ведение здорового образа жизни, отказ от вредных привычек, от необоснованного и чрезмерного употребления медикаментов, ведение здорового образа жизни и формирование правильного пищевого поведения, культуры питания, повышение уровня благосостояния, улучшение экологической среды – вот некоторые из тех задач, которые необходимо решать в целях борьбы за здоровье нашего населения, наших детей.

Абай Кенжебаевич, спасибо за беседу.

Беседовала Жамиля Болатова

Рекомендации Маастрихт-4



Очередное XXIV заседание Международной рабочей группы по *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка – XXIVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer – состоялось в г. Дублине (Ирландия) 11–13 сентября 2011 года. Ряд докладов и выступлений были посвящены наиболее острым для международной хеликобактерной общественности проблемам – нарастающей резистентности инфекции к кларитромицину и левофлоксацину, новым подходам к диагностике и лечению хеликобактерной инфекции. Доклад доктора F. Megraud (INSERM U853&Universite de Bordeaux, Bordeaux, France) «Management of *Helicobacter pylori* infection Maastricht-4» опирался на основные Утверждения свежих Маастрихтских соглашений. На основе этого доклада, а также ссылок на Утверждения Маастрихтских соглашений, которые присутствовали в докладе Лапиной Т.Л. (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова) на 4 Украинской Гастронеделе можно почти вплотную приблизиться к содержанию «Четвертого Маастрихта».

Ниже публикуются ключевые Утверждения (Положения):

Положения по ФД:

3. Эрадикация НР вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов с НР и ФД с преимуществом по сравнению со всеми другими видами лечения.

4. НР может повышать или снижать секрецию в зависимости от паттерна воспаления в желудке.

Положения по ГЭРБ:

5. Н. *pylori* не влияет на тяжесть, частоту симптомов и эффективность терапии при ГЭРБ.

6. Эпидемиологические исследования демонстрируют негативную ассоциацию между распространенностью НР и ГЭРБ и аденокарциномой пищевода.

Положения по НПВС:

7. НР повышает риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у принимающих НПВС. Эрадикация НР редуцирует этот риск.

8. Эрадикация НР особенно показана пациентам с отягощенным анамнезом по ЯБ.

9. Эрадикация НР сама по себе не устраняет риск язвообразования.

Положения по кишечной метаплазии:

11. После эрадикации НР улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессией атрофии, остается спорным.

11b. Убедительных доказательств, что эрадикация НР ведет к регрессии КМ, пока не получено.

Положения по внежелудочным заболеваниям:

13. Существуют доказательства связи НР и ЖДА, ИТП и витамина В12 ДА.

Пока недостаточно доказательств связи НР с другими ВЖЗ, включая кардиоваскулярные и неврологические.

14. Доказано, что НР не оказывает протективного действия в отношении БА и атопии, ожирения и связанных с ними заболеваний.

15. У НР (+) пациента эрадикация НР улучшает биодоступность тироксина.

Утверждение 1:

Диагностическая точность антигенового стул-теста равна УДТ при валидации первого моноклональным лабораторным тестом.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: А

Утверждение 2:

Не все серологические тесты равноценны. В связи с вариабельностью точности различных коммерческих тестов следует использовать только валидированные IgG серологические тесты.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: В

Утверждение 3:

Валидированная серология может использоваться для принятия решения о назначении антимикробных и антисекреторных препаратов, при язвенном кровотечении, атрофии и желудочных опухолях.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: В* экспертное мнение (5D)

Утверждение 4:

У пациентов, которых лечат с применением ИПП

1) Если возможно, прием ИПП должен быть остановлен на 2 недели перед тестированием с помощью культурального посева, гистологии, быстрого уреазного теста, УДТ или определения по калу.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: А

2) Если это невозможно, может быть проведена валидированная серология.

- Уровень доказательности: 2b
- Степень рекомендации: В

Утверждение 5:

1) Важно проводить определение культуральной и стандартной чувствительности к антимикробным препаратам:

- перед назначением терапии первой линии, если принимается во внимание стандартная кларитромициновая схема, содержащая тройную терапию, в регионах, где население имеет высокую резистентность к кларитромицину.
- перед терапией второй линии во всех регионах, при выполнении эндоскопии по другой причине, и - главным образом, в случае неудачного проведения терапии второй линии.

- Уровень доказательности: 5
- Степень рекомендации: D

2) Если стандартное определение восприимчивости невозможно, может быть применен молекулярно-генетический тест для определения *H. pylori* и к резистентности кларитромицину и/или флуорокинолу,

непосредственно на биопсийном материале.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: А

Утверждение 6:

1) Если *H. pylori* выделен из желудочных биоптатов, должен проводиться тест на чувствительность к антибиотикам и на метронидазол.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: А

2) Если восприимчивость к кларитромицину определена молекулярно-генетически, дополнительное культуральное определение резистентности к метронидазолу не оправдано.

- Уровень доказательности: 5
- Степень рекомендации: D

Утверждение 7:

Следует отказаться от тройной терапии с ИПП и кларитромицином (без предварительного исследования чувствительности к кларитромицину) при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15-20 %.

- Уровень доказательности: 5
- Степень рекомендации: D

Утверждение 8:

В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину схемы с кларитромицином рекомендуются в качестве первой линии эмпирической терапии. Альтернативой служит назначение квадротерапии с препаратом висмута.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: А

КАК УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТНОЙ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ?

Утверждение 9:

Назначение высокой дозы ИПП (дважды в день) повышает эффективность тройной терапии.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: А

Утверждение 10:

Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней повышает уровень успешной эрадикации на 5%, что следует учитывать.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: А

Утверждение 11:

Эффективность схем «ИПП + кларитромицин + метронидазол» и «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» эквивалентна.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: А

КАК УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Утверждение 12:

Определенные про- и пребиотики демонстрируют

обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные эффекты.

Утверждение 13:

Стандартные схемы не должны быть адаптированы к особенностям пациента, кроме дозы.

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Утверждение 14:

1) После неэффективной схемы с ИПП и кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с препаратом висмута или тройной терапии с левофloxацином.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: A

2) Следует учитывать растущие уровни резистентности к левофloxацину.

- Уровень доказательности: 2b
- Степень рекомендации: B

ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

Утверждение 15:

После неэффективной терапии второй линии назначение лечения должно определяться при любой возможности тестированием чувствительности к антибиотикам.

- Уровень доказательности: 1c
- Степень рекомендации: A

РЕГИОНЫ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛАРИТРОМИЦИНУ

Утверждение 16:

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину квадротерапия с препаратом висмута рекомендуется в качестве первой линии эмпирической терапии. Если эту схему невозможно осуществить, рекомендуется последовательная терапия или квадротерапия без препарата висмута.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: A

Расчёт эффективности различных схем эрадикационной терапии с кларитромицином в зависимости от резистентности к кларитромицину

Резистентность к кларитромицину	10%	30%
Стандартная тройная терапия	83%	69%
Последовательная терапия	92%	87%

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ

Утверждение 14b

1) В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину после неудачи квадротерапии с препаратом висмута рекомендуется назначение тройной терапии с левофloxацином.

- Уровень доказательности: 5.
- Степень рекомендации: D.

2) Следует учитывать растущие уровни резистентности к левофloxацину.

- Уровень доказательности: 2b
- Степень рекомендации: B

Утверждение 15b:

После неудачной терапии второй линии обязательно назначение последующего лечения должно определяться тестированием чувствительности к антибиотикам.

- Уровень доказательности: 1c
- Степень рекомендации: A

ПРИ АЛЛЕРГИИ К ПЕНИЦИЛЛИНУ

Утверждение 17:

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину – ИПП+К+М. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину – квадротерапия с висмутом – ИПП+В+М+Т.

- Уровень доказательности: 2C
- Степень рекомендации: B

Утверждение 18:

Как УДТ(уреазный дыхательный тест), так и лабораторный валидированный моноклональный тест по стулу рекомендованы в качестве неинвазивных тестов для определения успешности эрадикационной терапии. Серология не нужна.

- Уровень доказательности: 1a
- Степень рекомендации: A

Контроль проведения терапии

Утверждение 19:

Для определения успешной эрадикации *H. pylori* интервал после завершения эрадикационной терапии должен составлять как минимум 4 недели.

- Уровень доказательности: 2b
- Степень рекомендации: B

Специальные рекомендации

Утверждение 20:

1) При неосложненной ЯБДК продолжение лечения ИПП не рекомендуется.

- Уровень доказательности: 1A
- Степень рекомендации: A

2) При ЯЖ и осложненной ЯБДК продолжение ИПП рекомендуется.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: A

Утверждение 21:

Эрадикационная терапия при кровотечениях из язв должна начинаться с момента реинтродукции питания через рот.

- Уровень доказательности: 1b
- Степень рекомендации: A

www.helicobacter.ru

Современные возможности терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки



Ташенова Л.К., Шумков Ю.П., Гридин И.О.
Гепато-гастроэнтерологическое отделение,
Первая городская клиническая больница, г. Алматы

Несмотря на достигнутые в последнее десятилетие успехи в лечении и профилактике заболеваний органов пищеварения, отмечается неуклонный рост заболеваемости язвенной болезнью желудка и ДПК, а особенно ее осложнений среди молодого, наиболее трудоспособного населения Республики Казахстан. Язвенная болезнь – это заболевание, опасное своими осложнениями. Для успешной терапии в арсенале врача должен быть наиболее мощный, современный ИПП, который в 100% случаях поможет достигнуть эрадикации хеликобактерной инфекции за короткий промежуток времени и предотвратить дальнейшее развитие болезни и ее осложнений, а именно желудочно-кишечное кровотечение.

Острые ЖКК как осложнение язвенной болезни желудка и ДПК составляют 20-60% от всех кровотечений из верхних отделов ЖКТ, их летальность составляет 6-14% [1]. Эндоскопическое исследование с проведением гемостаза является стандартом лечения больных с ЖКК. Повторные эпизоды кровотечения, возникающие в 4-30% случаев после эндоскопического гемостаза, обуславливают высокую летальность [2].

В исследованиях *in vitro* показано, что образование кровяного русла происходит эффективнее, а его растворение протеолитическими ферментами замедляется в условиях высоких значений pH. Пепсин растворяет тромбы, находящиеся на поверхности кратера язвы, и его активность является pH-зависимой. Кроме того, *in vitro* функция тромбоцитов существенно нарушается при низких значениях pH. Не менее важным патофизиологическим фактором в развитии острых язв ЖКТ и ЖКК считается общее время (при 24-часовой pH-

метрии), в период которого pH внутри желудка регистрируется на уровне выше 4. Увеличение этого интервала сопровождается снижением частоты повреждения слизистой оболочки ЖКТ и частоты ЖКК [3].

Среди антисекреторных препаратов ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, пантопразол, омепразол, лансопразол, рабепразол) наиболее эффективно снижают продукцию соляной кислоты, обеспечивают более быстрое заживление поврежденных пищевода, желудка и ДПК, чем H_2 -блокаторы рецепторов [4]. В настоящее время ИПП являются предпочтительным средством лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни, синдрома Золлингера-Эллисона, а также входят в состав 3-компонентной схемы для эрадикации *Нр*. Препараты этой группы дозозависимо подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты путем угнетения H^+K^+-ATP азы – протонного насоса париетальной клет-

ки. Согласно Metz D.C. (2000), ИПП относятся к препаратам выбора в лечении большинства желудочно-кишечных заболеваний, связанных с избыточной продукцией соляной кислоты. Преимущества ИПП перед H_2 -блокаторами обусловлены отсутствием способности вызывать тахифилаксию. Это позволяет рассматривать ИПП как препараты с лучшей предсказуемостью эффекта, обеспечивающие более точный контроль pH, чем H_2 -блокаторы [5].

Какие свойства ИПП необходимо учитывать при выборе препарата этой группы для профилактики и лечения эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ? Очевидно, что ИПП должен обладать доказанной способностью повышать внутрижелудочный pH, обеспечивать надежный клинический эффект, иметь благоприятный профиль безопасности и характеризоваться незначительным взаимодействием с другими лекарственными средствами. В связи с чем был выбран как наиболее

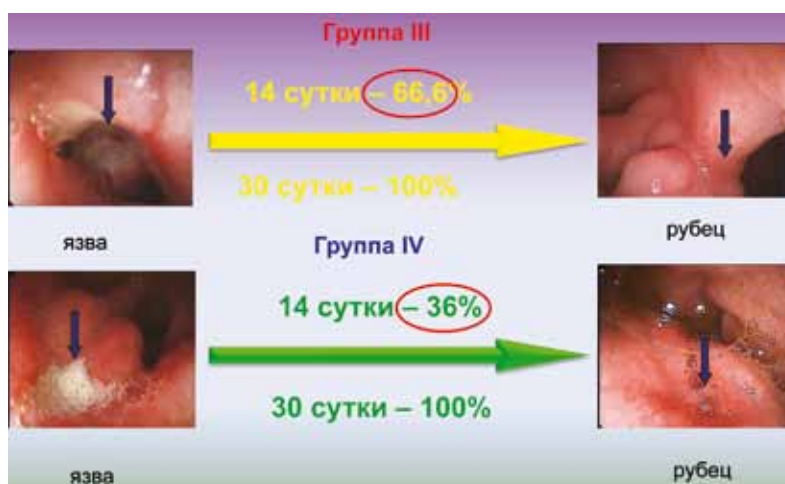
современный, до конца не изученный в условиях РК препарат группы ИПП – нексиум.

Цель исследования: изучить эффективность применения ИПП нового поколения – нексиума в терапии хеликобактер-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и ее осложнений.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 90 больных, у которых эндоскопически была выявлена язвенная болезнь желудка (35 пациентов (38,9%)) и луковицы 12 п.к. (55 человек (61,1%)). Возраст наблюдаемых лиц был от 15 до 70 лет (средний возраст $36,7 \pm 1,2$ года), среди которых мужчин было 58 (64,4%) и женщин 32 (35,6%). Основным этиологическим фактором ЯБ была хеликобактерная инфекция (Hr) 90 человек (100%). У 15 человек в ходе эндоскопического исследования были выявлены признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), классификация по Forrest IIb, которые были выделены в отдельную 3-группу.

Результаты [III]эпителизация язвенных дефектов



Эндоскопические манипуляции проводились на аппаратуре фирмы «Pentax» (Япония). Для верификации Hr-инфекции использовались биопсионные уреазные тесты URE-HPtest фирмы «Pliva-lachema diagnostika» (Словения), сертифицированные на территории РК, и гистологическим методом: окраска по Романовскому-Гимзе гастробиоптатов с антрального и фундальных отделов желудка.

Пациенты без признаков состоявшегося ЖКК были разделены на три группы (по 25 человек): 1-группа – лица с размерами язвенных дефектов более 1,0 см независимо от лока-

лизации; 2-я группа – пациенты с размерами язвенных дефектов от 0,5 до 1,0 см; 4-я группа – с размерами язв от 0,5 см до 2,0 см.

Пациентам 1-группы проводилось следующее лечение: Эзомепразол (нексиум) 20 мг 2 раза в сутки 10 дней, затем по 20 мг однократно утром 4 дня + кларитромицин 1 г в сутки 10 дней+ амоксициллин 2 г в сутки 10 дней.

Больным 2-группы выполнялась терапия: Эзомепразол (нексиум) 20 мг 2 раза в сутки 7 дней + кларитромицин 1 г в сутки 7 дней+ амоксициллин 2 г в сутки 7 дней.

Таблица 1. Скорость купирования болевого синдрома

Группа	1 день	7 день	14 день	30 день
1 группа (n=25)	18 (72%)	23 (92%)	25 (100%)	25 (100%)
2 группа (n=25)	19 (76%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
3 группа (n=15)	11 (73,3%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
4 группа (n=25)	12 (48%)	19 (76%)	23 (92%)	25 (100%)

Таблица 2. Скорость исчезновения изжоги

Группа	1 день	7 день	14 день	30 день
1 группа (n=25)	20 (80%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
2 группа (n=25)	22 (88%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
3 группа (n=15)	12 (80%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
4 группа (n=25)	16 (64%)	22 (80%)	25 (100%)	25 (100%)

Пациентам 3-группы проводились инфузии нексиума 40 мг в сутки однократно на протяжении 3-х суток, затем после эндоскопической верификации отсутствия признаков ЖКК (Forrest IIc-III) проводилась эрадикация аналогичная 1-группе.

4-группа послужила контрольной, где в 10-дневную эрадикационную схему вместо нексиума был включен омепразол 40 мг в сутки.

Эндоскопический контроль осуществлялся на 14-е, 30-е сутки. Контроль Нр-инфекции был осуществлен через 8 недель после окончания эрадикационной терапии.

Результаты

В ходе исследования нами отслеживалась скорость купирования болевого абдоминального синдрома и изжоги, наблюдавшихся у 100% наблюдаемых пациентов.

Как видно из представленных выше таблиц 1 и 2, клиническую симптоматику ЯБ быстрее удавалось купировать в группах пациентов, принимавших нексиум, что говорит о том, что у эзомепразола скорость наступления антисекреторного эффекта была выше, чем у омепразола.

При проведении контрольной эндоскопии на 14-сутки от начала лечения что отмечено, наиболее быстрее было достигнуто рубцевание язвенных дефектов во второй группе (100%), что связано с небольшими размерами язв (диаграмма 1). В группах больных, где размер язвенных дефектов был более 1,0 см, успешное заживление язвенных поражений слизистой желудка и 12 п.к. чаще наблюдалось в первой группе (84%), получавших нексиум, по сравнению с группой пациентов, получавших омепразол (36%) (диаграмма 1).

При оценке эффективности элиминации Нр-инфекции лучший результат достигнут в 1-группе больных, получивших 10-дневный курс антибактериальной терапии в сочетании с удвоенной дозой эзомепразола (нексиума) (96%) по сравнению с группой омепразола (84%). 7-дневная схема эрадикации Нр-инфекции, даже с использованием одинаковых ИПП, была также менее эффективна (93,3%) по сравнению с 10-дневной схемой (96%) (диаграмма 2).

В третьей группе больных после перенесенного ЖКК удалось не допустить ни одного рецидива кровотечения благодаря использованию парентеральной формы эзомепразола (нексиума).

Побочные эффекты эрадикационной терапии были связаны в основном с приемом антибиотиков и выразились в виде диарейного синдрома (2,2 %), горечи во рту (11,1%).

Выводы

Использование нового поколения ИПП – эзомепразола позволяет более эффективно купировать

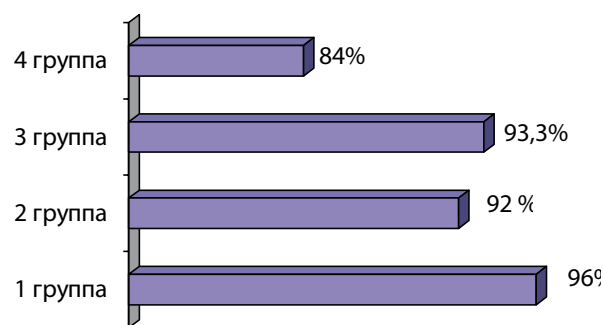


Диаграмма 1. Динамика рубцевания язвенных

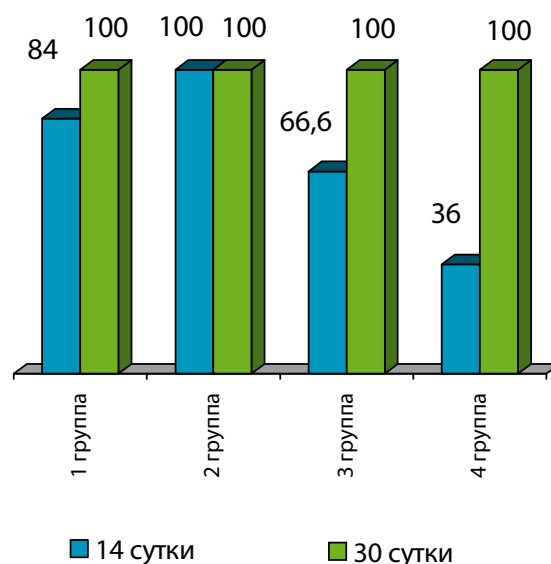


Диаграмма 2. Эффективность дефектов у наблюдаемых пациентов эрадикации Нр-инфекции

клинические проявления язвенной болезни.

В элиминации Нр-инфекции более эффективна 10-дневная схема, включающая эзомепразол (нексиум) в удвоенной дозе (40 мг в сутки).

7-дневную схему лечения ЯБ можно рекомендовать как экономически более выгодную при небольших размерах язвенных дефектов слизистой желудка и 12 п.к.

Использование парентеральной формы эзомепразола (нексиума) можно рекомендовать как эффективное средство предотвращения рецидива ЖКК.

Список литературы находится в редакции

Анкета читателя

научно-практического тематического журнала

«Человек и Лекарство Казахстан» Гастроэнтерология. Гепатология

Уважаемый читатель!

Цель нашей анкеты – увидеть журнал Вашими глазами, узнать Вашу оценку содержательности и оформления материалов, учесть Ваши предложения. Мы верим, что Ваши искренние и доброжелательные ответы на предлагаемые вопросы позволят сделать журнал еще интереснее и привлекательнее.

Какие материалы в журнале особенно важны и интересны для Вас?

.....

.....

Какие новые рубрики или темы Вы хотели бы предложить?

.....

.....

.....

Какие еще специализированные журналы для гастроэнтерологов и гепатологов вы знаете?

.....

.....

.....

Какой из тематических журналов наиболее интересный для Вас?

.....

.....

.....

Заполнив данную анкету и прислав ее в редакцию, Вы получаете подписку на 2012 год БЕСПЛАТНО!
(заполнение каждой графы ОБЯЗАТЕЛЬНО)

Подписной индекс: 74537

Фамилия.....

Имя

Отчество

Организация.....

Должность

Телефон рабочий.....

Телефон мобильный.....

Телефон домашний

E-mail.....

Почтовый адрес

Индекс..... Город.....

Улица..... Дом..... Квартира

1. Вырезать заполненную анкету и отправить ее на почтовый адрес редакции:
050059, Республика Казахстан
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
2. Сделав запрос на электронный адрес masters.trade@mail.ru, получить электронный вариант анкеты
3. Отправить анкету на факс: +7 (727) 263 22 46

Язвенная болезнь, ассоциированная с *Helicobacter pylori*

(Новые стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний)

Шифр по МКБ-10: Язва желудка – K25, Язва двенадцатипёрстной кишки – K27

Определение

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, основным морфологическим проявлением которого является язва желудка или двенадцатипёрстной кишки, как правило, развивающаяся на фоне хронического гастрита, ассоциированного с НР.

Методы диагностики язвенной болезни

- Клинический.
- Эндоскопический, при язве желудка в обязательном порядке для исключения малигнизации – прицельная биопсия (5-7 фрагментов) дна и краёв язвы.
- Рентгенологический для выявления осложнений (пенетрация, малигнизация). Определение осложнений функции желудка (рН-метрия).

Методы диагностики *Helicobacter pylori*

1. Биохимические методы

- 1.1.быстрый уреазный тест;
- 1.2.уреазный дыхательный тест с ¹³C-мочевинной;
- 1.3.аммонийный дыхательный тест;

2. Морфологические методы:

- 2.1.гистологический метод – выявление Нр в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка;
- 2.2.гистологический метод – выявление Нр в слое пристеночной слизи желудка.

3. Бактериологический метод с выделением чистой культуры и определением чувствительности к антибиотикам.

4. Иммунологические методы:

- 4.1. выявление антигена *H. pylori* в кале (слюне, зубном налёте, моче);
- 4.2. выявление антител к *H. pylori* в крови с помощью иммуноферментного анализа.

5. Молекулярно-генетические методы:

- 5.1.полимеразная цепная реакция (ПЦР) для изучения биоптатов слизистой оболочки желудка. ПЦР проводится не столько для выявления *H. pylori*, сколько для верификации штаммов *H. pylori* (генотипирование), в том числе молекулярно-генетических особенностей, определяющих степень их вирулентности и чувствительности к кларитромицину.

Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатипёрстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*

Выбор варианта лечения зависит от наличия индивидуальной непереносимости препаратов, а также чувствительности штаммов *Helicobacter pylori* к препаратам. Применение кларитромицина в эрадикационных схемах возможно лишь в регионах, где резистентность к нему менее 15-20%. В регионах с резистентностью выше 20% его использование целесообразно только после определения чувствительности Нр к кларитромицину бак-

ОФЛОКСИН

Офлоксацин

АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

ОФЛОКСИН

Торговое название

Офлоксин

Международное непатентованное название

Офлоксацин

Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл.

Состав

Одна таблетка содержит:
активное вещество — офлоксацин.

Показания к применению

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости;
- инфекции желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита);
- инфекции почек (пиелонефрит), мочевыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит);
- гонорея;
- хламидиоз;
- септицемия (только для в/в введения);
- менингит;
- профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в том числе при нейтропении).

Способ применения и дозы

Препарат принимается за полчаса или 1 час до еды и запивается водой. Антиациды, лекарства, содержащие Mg, Al, Fe и Zn следует применять не позже, чем за 2 часа до приема офлоксацина, или не раньше, чем через 2 часа после приема офлоксацина. В зависимости от типа и тяжести инфекции, Офлоксин назначается в течение 7–10 дней.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек. Обычная индивидуальная доза составляет от 200 до 400 мг офлоксацина (1 таблетка Офлоксина 400, покрытая оболочкой) через каждые 12 часов; также можно применять в один прием всю дневную дозу через каждые 24 часа.

Для лечения цистита офлоксацин назначается в течение 3–х дней.

В отличие от вышеуказанного, в случае простатита лечение продолжается в течение нескольких недель. В случае острой гонореи без осложнений, предпочтительно лечение однократной дозой 400 мг.

Лечение легочной формы туберкулеза, вызванной штаммами микобактерий, резистентными к лекарственным средствам: 400 мг каждые 12 часов в течение 3–12 месяцев в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пациенты старше 60 лет: при нормальной почечной функции коррекция дозы не требуется.

Внутривенно капельно. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Внутривенное капельное введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят медленно в течение 30–60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

Инфекции мочевыводящих путей — 100 мг 1–2 раза в сутки, инфекции почек и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, а также ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный энтерит, септические инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета — по 400–600 мг/сут. При необходимости в/в капельно — 200 мг в 5% растворе глюкозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Побочные действия

- гастралгия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит;
- головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, «кошмарные» сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления;
- тендинит, миалгия, артралгия, тендосиновит, разрыв сухожилий;
- нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия;
- тахикардия, снижение артериального давления, васкулит, коллапс;
- кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок;
- точечные кровоизлияния (петехии), дерматит буллезный геморрагический, папулезная сыпь с коркой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит);
- лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия;
- острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины;
- дисбактериоз, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к офлоксацину или любому другому ингредиенту препарата или к противомикробным препаратам, содержащим хинолон;
- пациентам, страдающим от эпилепсии или при снижении у них судорожного порога в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов центральной нервной системы;
- детям и подросткам до 18 лет, до завершения роста скелета, т.к. не исключается повреждение хрящевой растущего организма;
- беременность и период грудного вскармливания.



Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

Снижает клиренс теофиллина на 25% (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина). Циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Особые указания

У детей применяется только при угрозе жизни с учетом предполагаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие менее токсические препараты. Средняя суточная доза в этом случае – 7,5 мг/кг, максимальная – 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом $Lapp$ лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать Офлоксин, так как в его составе имеется лактоза.

Влияние лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять этанол.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упакованных 200 мг и 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

Зентива а.с., Чешская Республика. У Кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы

PK-LC-S-No015639 от 15.02.2010 г.

PK-LC-S-No03609 от 15.12.2010 г.

PK-LC-S-No059472 от 8.11.2010 г.

Разрешение на рекламу № 32-98 от 10.02.2012 г.



За более подробной информацией
обращайтесь в ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

ZENTIVA
компания группы санofi

Азицид

АЗИТРОМИЦИН

ВОЗВРАЩЕНИЕ ГАРМОНИИ



АЗИЦИД

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ!

Торговое название

Азицид

Международное непатентованное название

Азитромицин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – азитромицина дигидрат

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Макролиды и линкозамиды. Код АТС J01FA10

Показания к применению

Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит.

Инфекции нижних дыхательных путей: бактериальный бронхит и острый приступ хронического бронхита, интерстициальная и альвеолярная пневмония.

Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая нигрирующая эритема (I и стадии болезни Лайма), рожистое воспаление, импетиго и вторичный пiodерматоз. Заболевания, передающиеся половым путем, неосложненные уретральные и цервикальные инфекции. Инфекционные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные *Helicobacter pylori*.

Способ применения и дозы

Взрослым и детям с массой тела свыше 45 кг Азитромицин должен приниматься один раз в сутки, не менее чем за 1 час до еды или спустя 2 часа после еды. При инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической нигрирующей эритемы) 500 мг один раз в сутки, в течение трех дней. Хроническая нигрирующая эритема: в первый день 1 г (две таблетки по 500 мг за один раз), на 2й день и до 5-го дня 500 мг в сутки (1 таблетка по 500 мг). Заболевания, передающиеся половым путем: однократная доза 1 г (две таблетки по 500 мг). Инфекционные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные *Helicobacter pylori*: 1 г (две таблетки по 500 мг) в комбинации с антисекреторными и другими средствами, в соответствии с решением врача. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Часто – боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея.

Редко – вагинит, ангионевротический отек, тревожное возбуждение, бессонница, нервозность, парестезия, боль в груди, учащенное сердцебиение, гипотония, эритема, отек кожи и слизистой оболочки, экзантема, повышение уровня трансаминаз или билирубина в сыворотке.

Очень редко – эозинофилия, нейтропения, головная боль, головокружение, нарушение слуха, холестатическая желтуха, эритралгия, интерстициальный нефрит.

Противопоказания

Известная повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам, тяжелые нарушения функции печени и почек, детский возраст до 12 лет, первый триместр беременности.

Лекарственные взаимодействия

Антагонизм в значительной степени уменьшает всасывание Азицида. Известно, что макролидные антибиотики реагируют с дигоксином, циклоспорином, астенизолом, триазолоном, мидазоламом и алыфентанилом. При совместном применении этих препаратов рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами. Еще не сообщалось о влиянии азитромицина на уровни теофиллина, терфенадина, карбамазепина, метилпреднизолона и циметидина в крови. В отличие от большинства макролидных антибиотиков, азитромицин не влияет на цитохром P-450, и до сих пор не сообщалось о взаимодействиях между азитромицином и вышеуказанными лекарственными препаратами.

Особые указания

Длительность применения препарата не должна превышать сроки, указанные в инструкции. Следует соблюдать не менее 2-часовой интервал между приемом азицида и антацидов.

Беременность и лактация

Применение препарата во втором и третьем триместрах беременности возможно, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: временная потеря слуха, сильная тошнота, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическое

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 250 мг: По 3 таблетки покрытых оболочкой в блистере из ПВХ/АЛ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Таблетки 500 мг: По 3 таблетки покрытых оболочкой в блистере из ПВХ/АЛ. Каждый блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ЗЕНТИВА а.с., 10237, Прага 10

Чешская Республика

РК-ЛС-5-N010205 от 14.09.2007 г.

Разрешение на рекламу № 33-12 от 10.02.2012 г.

За более подробной информацией
обращайтесь в ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ SANOFI

териологическим методом или методом ПЦР. Антациды могут применяться в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в монотерапии – до проведения рН-метрии и диагностики Нр.

Первая линия антихеликобактерной терапии

Первый вариант. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в день) и амоксицилин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день), или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или нифурателем (400 мг 2 раза в день) в течение 10-14 дней.

Второй вариант (четырёхкомпонентная терапия). Препараты, используемые при первом варианте (ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин в сочетании с кларитромицином, или джозамицином, или нифурателем) с добавлением четвёртого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день продолжительностью 10-14 дней.

Третий вариант (при наличии атрофии слизистой оболочки желудка с ахлогидрией, подтверждённой при рН-метрии). Амоксициллин (500 мг 2 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или нифурателем (400 мг 2 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день) продолжительностью 10-14 дней.

Примечание. При сохранении язвенного дефекта по результатам контрольной ЭГДС на 10-14-й день от начала лечения рекомендовано продолжить цитопротективную терапию висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) и/или ИПП в половинной дозе в течение 2-3 недель. Пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом показана также в целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата.

Четвёртый вариант (рекомендуется только пожилым больным в ситуациях, при которых полноценная антихеликобактерная терапия невозможна):

А) Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с амоксициллином (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) и висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в течение 14 дней.

Б) Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день в течение 28 дней. При наличии болевого синдрома – короткий курс ИПП.

Пятый вариант (при наличии поливалентной аллергии к антибиотикам или отказе больного от антибактериальной терапии). Один из ингибиторов протонного насоса в стандартной дозировке в сочетании с 30%-ным водным раствором прополиса (100 мл два раза в день натощак) в течение 14 дней.

Вторая линия антихеликобактерной терапии

Проводится при отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии.

Второй вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксицилин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с нитрофурановым препаратом: нифурателем (400 мг 2 раза в день) или фуразолидоном (100 мг 4 раза в день) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10-14 дней.

Третий вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксицилин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день), рифаксимин (400 мг 2 раза в день), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день) в течение 14 дней.

Третья линия антихеликобактерной терапии

При отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам.

Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатипёрстной кишки, неассоциированной с *H. pylori*

Антисекреторные препараты: один из ингибиторов протонной помпы (омепразол 30 мг 1-2 раза в день, пантопразол 40 мг 1-2 раза в день, эзомепразол 20-40 мг 1-2 раза в день, рабепразол 20 мг 1-2 раза в день) или блокаторы H₂-рецепторов (фамотидин 20 мг два раза в день) в течение 2-3 недель.

Гастропротекторы: висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день), сукральфат по 0,5-1,0 г. 4 раза в день 14-28 дней.

Антациды могут применяться в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в монотерапии – до проведения рН-метрии и диагностики НР.

www.helicobacter.ru

Включение висмута трикалия дицитрата в классическую тройную эрадикационную терапию – простой путь решения проблемы лечения хеликобактер-ассоциированной патологии



Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И., Гречушников В.Б., Андреев Н.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

На сегодняшний день антихеликобактерная терапия прочно вошла в отечественные и международные рекомендации как «золотой стандарт» лечения целого ряда распространенных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* (H. pylori) [1,2,3].

Успешная эрадикация данного микроорганизма позволяет решить клинические проблемы, ранее считавшиеся труднопреодолимыми. Значительно снижается частота рецидивов и осложнений язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), купируются явления хронического воспаления при хроническом гастрите, тормозят, а возможно и регрессируют явления атрофии слизистой оболочки в теле желудка. У пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, снижается риск развития осложненных и неосложненных язв. У лиц, перенесших хирургическое (субтотальная гастрэктомия) или эндоскопическое лечение неоплазии желудка, уменьшается вероятность метакронного рака данного органа [1].

Одновременно расширяются показания для проведения антихеликобактерной терапии. В IV Маастрихтском соглашении

закреплены положения о необходимости диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B12 [1].

На этом фоне главной проблемой выглядит постепенное снижение эффективности антихеликобактерной терапии как при проведении исследований, так и в реальной клинической практике. В первую очередь это относится к наиболее широко применяемой тройной схеме первой линии, включающей ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. Уровень эрадикации при ее использовании уже не достигает минимально установленного стандарта в 80-90%. По данным клинических исследований в ряде регионов этот показатель составляет менее 70% [4].

Существует целый ряд причин, снижающих эффективность стандартной трехкомпонентной

схемы: низкая приверженность лечению со стороны пациентов, нежелательные реакции, связанные с лекарственной терапией, особенности фармакодинамики ИПП, высокая бактериальная нагрузка, инфицированность определенными штаммами *H. pylori*, курение. Однако, без сомнения, наиболее важным фактором является неуклонный рост уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину [1,5]. Этому способствует назначение неадекватной антихеликобактерной терапии с недостаточной длительностью лечения, неправильной комбинацией и низкими дозами препаратов, бесконтрольное самостоятельное использование больными антибактериальных средств по другим показаниям [6].

В Европе общий уровень резистентности к кларитромицину к 2009 году составлял 17,6% [1]. В большинстве стран Центральной, Западной и Южной Европы этот показатель уже превышает 20%, и лишь в Северной Европе он не перешел порог 10% [1,7].

В России складывается такая же неблагоприятная ситуация. В 2006 году в Москве и Санкт-Петербурге резистентные штаммы *H. pylori* выявлялись у 19,3% и 28% обследованных соответственно [8,9]. В 2008-2009 годах в Санкт-Петербурге их доля возросла до 40-66% [10,11].

В соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского соглашения выбор схемы эрадикационной терапии первой линии должен определяться по уровню резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В регионах, где уровень резистентности к кларитромицину менее 15%, может использоваться стандартная трехкомпонентная терапия с кларитромицином. Возможной альтернативой является классическая четырехкомпонентная терапия с препаратом висмута.

Если же чувствительность к антибактериальным препаратам у конкретного индивидуума до назначения лечения не определялась, а резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15%, тройную терапию назначать не следует. В этом случае имеет смысл отдать предпочтение квадротерапии на основе висмута трикалия дицитрата.

В регионах с высоким уровнем резистентности к кларитромицину рекомендованной эмпирической терапией первой линии является четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута. Если препараты висмута недоступны, можно назначить видоизмененный вариант терапии первой линии, т.н. последовательную терапию. Данная схема включает назначение на первые 5 дней ИПП и амоксициллина, а на оставшиеся 5 дней амоксициллин заменяется на кларитромицин и метронидазол/тинидазол [1].

Параллельно были предложены ряд способов по увеличению эффективности стандартной тройной терапии [1,3,12,13]:

- Назначение высоких (удвоенных) доз ИПП два раза

в сутки (повышает эффективность лечения на 6-10%).

- Увеличение продолжительности трехкомпонентной терапии с 7 до 10-14 дней (повышает частоту эрадикации на 5%).
- Добавление к тройной терапии висмута трикалия дицитрата (увеличивает эффективность лечения на 15-20%).
- Включение в схемы пробиотика *Saccharomyces boulardii*.
- Подробное разъяснение пациенту всех особенностей антихеликобактерной терапии.

Наиболее перспективным способом повышения эффективности антихеликобактерной терапии первой линии является добавление к стандартной комбинации ИПП, кларитромицина и амоксициллина висмута трикалия дицитрата. В последнее время появились обнадеживающие данные, свидетельствующие о преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину при применении данной четырехкомпонентной схемы. Ее назначение при четырнадцатидневном режиме лечения позволяет достигнуть эрадикации *H. pylori* у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов данной бактерии лечение оказывается успешным в 84,6% случаев, что является вполне приемлемым результатом [14].

Следует отметить, что висмута трикалия дицитрат обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. Он хорошо растворяется в водной среде желудочного сока и способен сохранять высокую активность при любом уровне желудочной секреции. Препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами. Это свойство позволяет уничтожить внутриклеточно

расположенные бактерии. Существенным моментом является полное отсутствие штаммов *H. pylori*, резистентных к солям висмута [15,16].

Антихеликобактерный эффект висмута трикалия дицитрата связан с целым рядом механизмов: преципитация на мембране вегетативных и кокковых форм *H. pylori* с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма, подавление адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам слизистой оболочки, уменьшение подвижности бактерии в слое желудочной слизи [16,17,18].

Преимущество использования висмута трикалия дицитрата для лечения хеликобактер-ассоциированной патологии связано и с его цитопротективными и противовоспалительными свойствами. Препарат создает на поверхности слизистой оболочки желудка и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Показано, что ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия [19, 20].

Продemonстрирован выраженный антиоксидантный эффект висмута трикалия дицитрата, подавляющего перекисное окисление липидов и защищающего ДНК от воздействия активных форм кислорода. На этом фоне может снижаться риск возникновения мутаций в клетках эпителия, инициирующих опухольный рост [21].

Висмута трикалия дицитрат стимулирует синтез простагландина E₂, что потенцирует секрецию бикарбонатов, улучшает микроциркуляцию, стимулирует ангиогенез, поддерживает реконструкцию внеклеточного матрикса, оказывает противовоспалительное действие. Препарат препятствует деградации слизистого слоя, предохраняет от раз-

рушения и фиксирует в области повреждений эпидермальный фактор роста, необходимый для полноценной физиологической и репаративной регенерации эпителиоцитов [17, 18, 22].

Опираясь на приведенные данные, нами было проведено собственное исследование эффективности новой четырехкомпонентной схемы терапии первой линии у пациентов с ЯБ и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*.

Цель исследования

Уточнить эффективность новой четырехкомпонентной схемы первой линии, включающей ИПП, висмута трикалия дицитрат, кларитромицин и амоксициллин, в лечении инфекции *H. pylori* у пациентов с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК.

Материалы и методы

В исследование было включено 74 пациента с ЯБ ДПК и эрозивным гастритом, ассоциированными с *H. pylori*. Критериями исключения служили возраст менее 18 лет, ранее проводимая антихеликобактерная терапия, предшествующий прием антибиотиков, ИПП и висмута в течение четырех последних недель, нежелательные реакции на прием препаратов, входящих в схемы эрадикации, в анамнезе, беременность, лактация, предшествующие оперативные вмешательства на желудке, тяжелые сопутствующие заболевания.

В начале наблюдения все больные проходили комплексное обследование, включавшее подробный сбор жалоб, анамнеза, объективное исследование, традиционные лабораторные тесты.

До начала лечения выполнялись эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией и ^{13}C уреазный дыхательный тест. Инфекция *H. pylori* была верифицирована по результатам уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка с окраской по Граму.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (основную) было включено 42 человека с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения и эрозивным гастритом, которые получали модифицированную схему эрадикационной первой линии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) 240 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 10 дней. Во вторую группу (сравнения) вошли 32 человека с неосложненной ЯБ ДПК в фазе обострения. Пациентам данной группы на 7 дней была назначена классическая тройная терапия первой линии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин (Флемоксин Соллютаб) 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки. Далее, до 21 дня от начала лечения (контрольный срок для оценки эпителизации эрозивно-язвенных дефектов) и в течение последующего времени до контроля эрадикации, больные получали только диетотерапию. Обе группы сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (таблица 1).

Эффективность лечения оценивалась по динамике болевого и диспепсического синдромов, эпителизации эрозивно-язвен-

ных дефектов слизистой оболочки и достижению эрадикации инфекции *H. pylori*. Контрольная ЭГДС проводилась на 21-й день наблюдения и по прошествии 28 дней после окончания лечения. Критерием эрадикации служили отрицательные результаты уреазного дыхательного теста и гистологического исследования биоптатов из антрального отдела и тела желудка, которые проводились через четыре недели после последнего дня приема препаратов. Кроме этого, регистрировались нежелательные реакции, возникающие на фоне антихеликобактерной терапии.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica. Рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ). Для оценки качественных признаков использовался критерий Хи-квадрат.

Результаты

Анализ исходных данных обследования выявил, что ведущей жалобой был умеренный или выраженный болевой абдоминальный синдром, который регистрировался у 95,2% пациентов в первой группе и 96,8% во второй. У 73,8 и 78,1% больных первой и второй групп, соответственно, отмечался комплекс симптомов желудочной диспепсии.

Полный курс антихеликобактерной терапии прошли все пациенты. Ни в одном случае не было зафиксировано нежелательных реакций, повлекших за собой необходимость прекратить лечение. У трех обследованных в первой группе (7,1%) и двух во второй (6,2%) был зарегистрирован умеренный диарейный синдром, который купировался

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов	42	32
Пол (мужчины/женщины)	20/22	15/17
Возраст, лет	42,2	39,7
Длительность заболевания, лет	4,1	4,5

самостоятельно в течение недели после окончания эрадикации.

На фоне терапии болевой синдром в первой группе купирован у 83,3% пациентов к 5 дню, а у 16,6% к 7 дню от начала лечения. Во второй группе абдоминальная боль купирована к 5-дню лечения в 75% случаев, а у 25% больных она сохранялась до 8-10 дня от начала приема препаратов. Явления желудочной диспепсии полностью перестали беспокоить пациентов первой и второй групп к 4-6 дню и 7 дню лечения, соответственно.

К 21-дню лечения полное рубцевание язв и эпителизация эрозий зарегистрированы у 100% больных в обеих группах. Следует отметить, что в группе сравнения в 28,1% случаев оставались эндоскопически выявляемые явления перифокальной гиперемии вокруг послеязвенного рубца, а у двух пациентов (6,2%) и в антральном отделе желудка. Данные явления у последних двух больных сохранялись и ко времени контроля эрадикации.

Эрадикация *H. pylori* в первой группе была достигнута у 95,2% пациентов, тогда как во второй группе этот показатель был статистически значимо меньшим и составил 71,8% ($p < 0,039$) (рис. 1).

Обсуждение

В целом, представленные результаты о проценте эрадикации *H. pylori* при применении новой 10-дневной четырехкомпонентной схемы согласуются с имеющимися литературными данными. Так, в исследовании Q. Sun эффект от проведенной 14-дневной квадротерапии составил 93,7%, а от 7-дневной – 80% [14]. По мнению P. Malfertheiner, добавление висмута трикалия дицитрата к препаратам классической тройной схемы позволяет сохранить высокие показатели эффективности эрадикационной терапии первой линии, преодолеть резистентность *H. pylori* к кларитромицину у конкретного пациента, снизить распространенность в

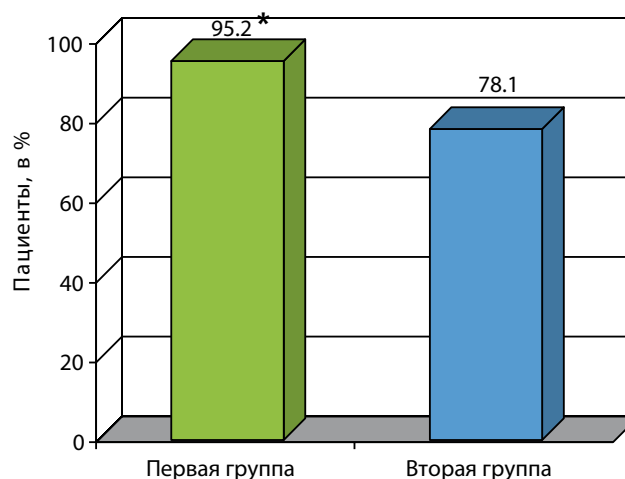


Рис. 1. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой и второй групп (* - $p < 0,039$ статистически значимые различия между первой и второй группой)

популяции нечувствительных к кларитромицину штаммов бактерии, компенсировать отсутствие новых антибактериальных препаратов с высокой антихеликобактерной активностью [14].

В России данная четырехкомпонентная схема в составе висмута трикалия дицитрата, ИПП, амоксициллина и кларитромицина уже рекомендована ведущими экспертами в качестве одного из вариантов терапии первой линии при лечении хеликобактериоза [2]. Стоит добавить, что благодаря выраженным цитопротективным и противовоспалительным свойствам висмута она показана не только при эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК, но и при хроническом хеликобактерном гастрите, для купирования явления воспаления и предотвращения прогрессирования атрофии. Висмута трикалия дицитрат предотвращает повреждение эпителиоцитов, а стимуляция клеточного обновления потенциально способствует обратному развитию атрофии, что может служить важнейшей мерой профилактики такого широко распространенного онкологического заболевания, как рак желудка.

Таким образом, включение висмута трикалия дицитрата в состав тройной схемы лечения инфекции *H. pylori* первой линии

позволяет успешно купировать клинические проявления эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны уже в первую неделю лечения. Использование изученной схемы эрадикационной терапии дает возможность добиться полного заживления эрозивно-язвенных дефектов, а также уменьшить степень воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК к 21-му дню от начала лечения. Отмечена статистически значимая эффективность десятидневной антихеликобактерной терапии в составе висмута трикалия дицитрата, эзомепразола, амоксициллина и кларитромицина (95,2% эрадикации) по сравнению с классической тройной терапией (71,8% эрадикации). По-видимому, препарат висмута является ключевым компонентом, определяющим успех данной терапевтической схемы, достигаемый благодаря его синергизму с антибиотиками в условиях эффективной кислотной супрессии. Его применение в комбинации с компонентами классической тройной терапии позволяет продолжить использование антибиотиков первой линии, несмотря на постоянный рост числа штаммов *H. pylori* устойчивых к кларитромицину.

Список литературы
находится в редакции

Лечение синдрома холестаза у детей с паренхиматозными гепатитами, конъюгационной желтухой и дискинезиями желчевыводящих путей



Идрисова Р.С. *, Досбаева Ж.Т. *,
Жексеитова Г.А. **, Мухатаева Р.М. ***

Алматинский Институт Усовершенствования врачей, кафедра детских инфекций*;
Детская инфекционная клиническая больница г. Алматы**;
Городская поликлиника №12 г. Алматы ***

Синдром холестаза является одним из наиболее частых синдромов поражения печени наряду с другими синдромами (цитолитическим, мезенхимально-воспалительным и т.д.).

Холестаз определяется как задержка желчи в желчевыводящих путях вследствие нарушения ее образования, экскреции и выведения, т.е. патологического процесса на каком-то участке желчного тока (от гепатоцита до Фатерова соска). Ежедневно у человека непрерывно секретируется 250-1000 мл желчи, в состав желчи входят вода, желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды [8]. Первичные желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах, затем они подвергаются трансформациям путем добавления гидроксильных групп и окислации, что приводит к синтезированию более гидрофильных вторичных желчных кислот, это в свою очередь облегчает их экскрецию в двенадцатиперстную кишку. Кроме того, перед секрецией в желчные протоки желчные кислоты подвергаются конъюгации с глицином или таурином. К основным первичным желчным кислотам человека относят холевую кислоту, хенодезоксихолевую кислоту, к вторичным желчным кислотам относят дезоксихолевую и литохолевую кислоты, которые синтезируются в тонком кишечнике под воздействием кишечной микрофлоры из первичных желчных кислот [13]. Таким

образом, накопление гидрофобных желчных кислот (ГЖК) является основным фактором поражения печени при холестазе, вызывая некроз и апоптоз гепатоцитов. Кроме того, системная циркуляция ГЖК может вызывать поражение эндотелия и канальцевого эпителия почек, что объясняет развитие почечной недостаточности у больных с обструкцией желчных протоков.

Внутрипеченочный холестаз может быть обусловлен разными причинами, среди которых конъюгационная желтуха, обтурация желчных путей, паренхиматозная (обусловлена, в частности, вирусными гепатитами) и гемолитическая желтухи. К конъюгационным желтухам в том числе относят физиологическую желтуху новорожденных, синдром Криглера-Наяра, синдром Жильбера, желтуху на фоне инфекционных заболеваний без гепатита. Конъюгационная желтуха обусловлена относительным или абсолютным дефицитом ферментов и белков-транспортёров, участвующих в синтезе и экскреции желчи [1, 2, 7, 8].

В лечении холестатических заболеваний печени основное значение имеет выявление причины холестаза и этиотропная терапия.

В то же время, оправдано применение патогенетической терапии, в частности, препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Данная группа препаратов обладает следующими свойствами: цитопротективный эффект против токсического воздействия ГЖК, антиоксидантная активность за счет увеличения уровня глутатиона и подавление апоптоза гепатоцитов. Точный механизм действия этих препаратов до конца не изучен. Предполагают, что холеретический эффект, а также увеличение гидрофильности желчи объясняют гепатопротекторный эффект урсодезоксихолевой кислоты. Кроме того, отмечен иммуномодулирующий эффект урсодезоксихолевой кислоты, за счет подавления секреции интерлейкинов 2 и 4, туморнекротизирующего фактора-альфа (ТНФ) Т-лимфоцитами и выработки иммуноглобулина В-лимфоцитами, что объясняет её эффект при аутоиммунных поражениях печени.

Целью нашего исследования было определение эффекта патогенетической терапии урсодезоксихолевой кислотой у детей с синдромом холестаза различной этиологии и дискинезией желчевыводящих путей.

Материалы и методы

Под наблюдением было 55 детей разных возрастов. В зависимости от клинического диагноза они были разделены на 3 группы. Первая группа – дети с вирусным гепатитом А, желтушная форма. В нее вошли 22 ребенка, из них 14 детей получали базисную терапию и урсосан в дозе 15 мг/кг в сутки (средний возраст $9,8 \pm 3,4$ лет; 8 мальчиков и 6 девочек), а 6 детей базисную терапию и холосас (средний возраст $9,8 \pm 2,8$ лет; 3 мальчика и 3 девочки). Продолжительность терапии УДХК или холосасом в стационаре составила 14 дней, а в целом 30 дней (учитывая амбулаторный прием).

Вторую группу составили дети с конъюгационной желтухой новорожденных на фоне различных вирусных и бактериальных инфекций (20 человек), средний возраст $33 \pm 11,4$ дня, 12 мальчиков и 8 девочек. Среди детей второй группы 13 получили урсосан (15 мг/кг в сутки), а 7 стандартную противинфекционную и дезинтоксикационную терапию. Данная терапия продолжалась 10-14 дней стационарно и далее дома 14-21 день.

Третью группу составили дети с дискинезией желчевыводящих путей (ЖВП), средний возраст $2,3 \pm 1,1$ года, 9 мальчиков и 8 девочек; из них 9 детей (5 мальчиков и 4 девочки) получили урсосан, а 8 (4 мальчика и 4 девочки) – витаминотерапию на фоне диеты. Лечение урсосаном проводилось в стационаре в течение 2 недель в дозе 15 мг/кг в сутки с последующим приемом амбулаторно в течение месяца.

Всем детям с вирусным гепатитом проводили полное биохимическое обследование: билирубин общий и прямой (норма общего билирубина до 20 мкмоль/л), АЛТ (норма до $0,68 \mu\text{kat/l}$), АСТ (до $0,62 \mu\text{kat/l}$), щелочная фосфатаза (норма до $4 \mu\text{kat/l}$). Клинические симптомы оцениваются по степени выраженности по 5-балльной шкале и в днях. Согласно шкале в 5 баллов оценивается резко выраженный субъективный симптом, наблюдаемый постоянно, без тенденции к уменьшению; в 4 балла – симптом резко выраженный с тенденцией к уменьшению; 3 балла – умеренно выраженный, 2 балла – слабо, но постоянно выраженный, 1 балл – очень слабо и непостоянно выраженный; 0 баллов – отсутствие симптомов. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Excel.

Результаты

Как видно из таблицы на фоне применения урсосана достоверно быстрее купировались симптомы желтухи (в среднем на 5 дней) и нормализовывались размеры печени (в среднем на 4 дня раньше). Симптомы же острого периода, такие как потемнение мочи, снижение аппетита, тошнота, тяжесть в правом подреберье достоверно не отличались по группам в зависимости от терапии.

В таблице 2 представлена характеристика клинических и биохимических показателей у детей с острым вирусным гепатитом А, желтушная форма с выраженным холестазом. Как видно из таблицы 1, уровень билирубина при ВГА до лечения

в группах получавших базисную терапию и урсосан, и базисную терапию и холосаса, был сравнимый. После 10-14 дней лечения в группе урсосана уровень билирубина снизился до $25,8 \pm 6,5$ мкмоль/л, а в группе, получавшей холосас, – до $37 \pm 3,8$ мкмоль/л, различия достоверны ($p=0,03$). Терапия УДХК и холосасом сопровождалась достоверным снижением уровня ЩФ сыворотки, кроме того у больных, получавших холосас, он был несколько ниже, чем у больных, получавших холосас, $7,2 \pm 3,1$ и $9,1 \pm 5 \mu\text{kat/l}$, соответственно ($p=0,045$). Кроме того, как терапия УДХК, так и терапия холосасом сопровождалась снижением уровня АЛТ и АСТ.

Таким образом, терапия урсосаном (УДХК) сопровождается достоверно более выраженным эффектом на синдром холестаза, что подтверждается снижением уровня билирубина и ЩФ. В то же время отсутствие существенных различий по уровню АЛТ и АСТ подтверждает наличие гепатопротективного эффекта обоих препаратов, как УДХК, так и холосаса, являющегося экстрактом плодов шиповника.

В таблице 3 представлены данные клиники и биохимических показателей у новорожденных с конъюгационными желтухами, обусловленными, вероятнее всего, функциональным дефицитом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) на фоне внутриутробной инфекции (ВУИ) и респираторных заболеваний. УДФГТ играет ключевую роль в конъюгации билирубина. В данном

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов ВГА на фоне лечения урсосаном и базисной терапии (дни)

Клинические симптомы	Средняя продолжительность симптомов в группе УДХК (дни), n=14	Средняя продолжительность симптомов в группе базисной терапии (дни), n=6
Темная моча	$4,5 \pm 0,89$	$4,9 \pm 0,8$
Снижение аппетита	$5,6 \pm 1,7$	$5,5 \pm 2$
Тошнота и слабость	$4,8 \pm 0,7$	$5 \pm 0,7$
Тяжесть в правом подреберье	$10,2 \pm 2,1$	$12,5 \pm 3,1$
Желтуха кожных покровов	$9,2 \pm 4,1^*$	$14,2 \pm 3,4^*$
Увеличение размеров печени	$21,2 \pm 2,7^*$	$26,4 \pm 2^*$

$P^* < 0,05$

Таблица 2. Показатели биохимических анализов при ВГА до лечения и на фоне лечения через 2 недели в группе УДХК и другой антихолестатической терапии

Показатели	Базисная терапия +УДХК		Базисная терапия+холосас	
	до лечения	после	до лечения	после
Билирубин общ.	134,2±50,26	25,8±6,5*	129,4±48,3	37±3,8*
Билирубин прямой	103,74±41,8	10,6±8,0	95,74±41,8	11±4,3
АЛТ	22,9±11,8	1,2±0,48	15,9±9	1,34±0,42
АСТ	11,3±5	0,71±0,32	10,3±1,9	0,94±0,47
ЩФ	28,2±5,3	7,2±3,1*	27,8±5,4	9,1±5*
Желтуха (степень по 5-балльной шкале)	2,6±0,8	0,19±0,9	2,2±0,4	0,25±0,4
Тяжесть в правом подреберье (степень по 5-балльной шкале)	5±0,8	1±0,9	4,7±0,9	1,4±0,9
Снижение аппетита (степень по 5-балльной шкале)	4,21±0,7	1,81±0,9	4,45±0,75	1,9±0,9

Р* < 0,05

случае преобладал несвязанный (непрямой билирубин), который оказывает преимущественно токсическое действие на ЦНС. Поражение собственно печени выражено меньше, поэтому показатели АЛТ и АСТ были либо в норме, либо субнормальными. Все дети в возрасте от 14 до 40 дней поступали с жалобами на повышение температуры тела, жар, респираторные симптомы и желтуху. У 10 детей (7 основной группы и 3 контрольной) были маркеры цитомегаловирусной инфекции (ИФА анализы позитивные на IgG, IgM к ЦМВ).

После 10 дней базисной терапии

антибиотиками и ацикловиром, уровень билирубина, ЩФ уменьшились, а также снизились гепатомегалия и лимфоаденопатия. Однако у детей получавших дополнительно урсосан, уровень билирубина был достоверно ниже, чем у детей, получавших только базисную терапию, составляя 79,6±41,9 и 99,6±41,9 мкмоль/л соответственно $p=0,01$). Аналогично у детей, получавших урсосан, в сравнении с детьми, получавшими только базисную терапию, отмечались существенно более низкие показатели ЩФ (10,2±3,3 и 12,2±3,3, соответственно). Кроме того, на фоне лечения урсосаном

значительно уменьшилась желтуха (1,4±0,3 против 2,5±0,3 балла), гепатомегалия (5,3±1,2 % против 8,3±0,31,6% от нормы) и лимфоаденопатия (1,2±0,2 против 2,2±0,2 балла), что нельзя сказать про детей, получивших стандартную терапию.

Всем детям было рекомендовано продолжить прием урсосана в течение 1 месяца после выписки, а затем сдать биохимический анализ крови по месту жительства. Через 21 день после выписки мы обзвонили по телефону всех детей и выяснили следующее. Уровень билирубина у детей, получивших урсосан, не превышал 30 мкмоль/л,

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели у новорожденных с конъюгационными желтухами на фоне инфекционной патологии

Показатели	Группа УДХК n=13		Стандартная терапия, n=7	
	до лечения	после	до лечения	после
Билирубин общ.	161,15±66,8	79,6±41,9**	146,15±66,8	99,6±41,9**
Билирубин прямой	11,5±4,3	17,6±8,0	9,5±4,3	21,6±6,7
АЛТ	0,68±0,33	0,34±0,08	0,64±0,33	0,4±0,08
АСТ	0,48±0,33	0,27±0,1	0,45±0,33	0,21±0,1
ЩФ	18,2±4,3	10,2±3,3*	18,2±4,3	12,2±3,3
Желтуха (дни)	4,2±0,3*	1,5±0,3**	4,2±0,3	2,5±0,3**
Срыгивание	2,3±1,2	0,4±0,9	2,3±1,2	0,4±0,9
Лимфоаденопатия	4,5±1,2*	1,2±0,2	4,5±1,2*	2,2±0,2**
Размеров печени (% от нормы)	25,6±2,2 %*	5,3±1,2%	24,6±2,2 %*	8,3±1,6%**

* $p<0,05$ – внутри группы; ** $p<0,05$ – между группами по препаратам

Таблица 4. Показатели холестатического синдрома у детей с дискинезией ЖВП по гипертоническому типу

Показатели	Группа УДХК, n=9		Группа витаминотерапии, n=8	
	до лечения	после	до лечения	после
Билирубин общ.	17,2±5,26	7±6,5*	18,4±48,3	15±3,8*
Билирубин прямой	3,74±1,8	3,6±8,0	5,74±41,8	4,5±4,3
АЛТ	0,45±0,8	0,27±0,48	0,4±0,2	0,34±0,42
АСТ	0,3±5	0,11±0,32	0,3±0,2	0,23±0,07
УЗИ печени и ЖВП	Множество сдвоенных сигналов в печени и застой в желчном пузыре у 8 из 9 детей	Единичные сдвоенные сигналы в печени, отсутствие остаточной желчи в пузыре в 100%	Множество сдвоенных сигналов в печени и застой в желчном пузыре у 7 из 8 детей	Некоторое снижение гиперэхогенности в печени, остаточная желчь в желчном пузыре у 6 из 8 детей
Приступообразные боли в животе	3,7±0,8	0,5±0,9*	1,7±0,9	1,4±0,9*
Гиперактивность	4,2±1,8	2,4±0,8	4,5±1,3	3,2±0,8
Снижение аппетита	2,21±0,7	0,8±0,2*	2,45±0,75	1,9±0,9*

P* <0,05

в то время как у детей со стандартной терапией он был выше 30 мкмоль/л. Таким образом, у детей с конъюгационной желтухой на фоне внутриутробной инфекции отмечается положительное воздействие урсосана на холестаза и общеклинические показатели. Однако основную роль при лечении этой категории больных играет этиотропная терапия, в т.ч. применение ацикловира.

Последнюю группу наблюдения составили дети с дискинезиями желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипертоническому типу на фоне неврологической патологии (ДЦП, синдром вегето-сосудистой дистонии и прием множества препаратов). Они наблюдались амбулаторно. В таблице 4 представлены клинико-лабораторные данные этих детей. У всех 9 детей, получивших урсосан, в динамике через 3 недели улучшился аппетит, исчезла диспепсия, уменьшилась выраженность приступообразных болей в правом подреберье и значительно улучшилась картина УЗИ желчевыводящих путей. У детей, получивших лишь рекомендации по питанию, т.е. специальную диету, и витаминотерапию, динамика этих показателей достоверно хуже.

Таким образом, урсосан оказывает положительное действие у детей с дискинезиями желчевы-

водящих путей, что обусловлено, прежде всего, его холеретическим свойством.

Заключение

Проведенный анализ эффективности препарата УДХК *Урсосан* показал, что он обладает выраженным антихолестатическим и гепатопротекторным действиями. Так, у детей с холестатической формой ВГА при применении урсосана значительно быстрее купировалась желтуха (в среднем на 5 дней), нормализовались размеры печени (в среднем на 5 дней быстрее) и снижался уровень общего и прямого билирубина (после лечения был на 10 мкмоль/л в среднем ниже).

При конъюгационной желтухе новорожденных отчетливо проявилось гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие урсосана. На фоне приема УДХК практически нормализовался уровень общего и непрямого билирубина, значительно снизилась лимфоаденопатия и уменьшились размеры печени. При ДЖВП по гипертоническому типу на фоне урсосана дети стали более спокойными (при одинаковой неврологической терапии), повысился аппетит и купировался болевой синдром в правом подреберье. Это дало, по мнению родителей, большие преимущества в уходе за неврологически отягощенными детьми.

Таким образом, Урсосан, как препарат УДХК, является эндогенным гепатопротектором, непосредственно принимающим участие в регуляции и протекании метаболических процессов в гепатоцитах, и является физиологической субстанцией организма человека, составляя 1-5% пула желчных кислот в организме человека. Молекулярная формула и особенности ее стереоконфигурации обуславливают наибольшую полярность и гидрофильность молекулы, а также полное отсутствие токсичности по отношению к клеткам организма. В организме человека УДХК выполняет регулятивную роль и в определенной мере отвечает за гепатопротекцию [8, 9, 10, 11, 12].

Клинически применение препаратов УДХК обеспечивает цито- и гепатопротекторный, антифибротический, антихолестатический, корригирующий физические свойства желчи, гипохолестеринемический, стимулирующий гепатобилиарную секрецию, иммуномодулирующий, антиапоптический эффекты [6, 7, 8] у детей, в том числе новорожденных с различной патологией, включая паренхиматозный гепатит, конъюгационную желтуху новорожденных и дискинезию желчевыводящих путей.

Список литературы находится в редакции

Сравнение диагностической значимости различных методик выявления инфицированных бактерией *Helicobacter pylori*



Рапопорт С.И., Гречушников В.Б.,
Сакович Л.В., Афонин Б.В., Юрасов В.В.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России

В статье проведено сравнение результатов гистологических исследований биопсийного материала желудка на наличие бактерии *Helicobacter pylori* (Hr) с результатами трех различных уреазных дыхательных тестов (^{13}C -уреазного дыхательного теста, ^{14}C -уреазного дыхательного теста и аммиачного уреазного теста) у 76 пациентов. При выявлении в желудке НР с использованием методик дыхательного аммиачного теста имело место значительное количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, а корреляционный анализ показал низкую диагностическую значимость методик, что является ограничением для использования их в практической медицине, несмотря на относительную простоту, низкую стоимость. Наибольшее совпадение с результатами гистологических исследований наблюдалось при проведении ^{13}C -уреазного и ^{14}C -уреазного дыхательных тестов. Диагностические свойства тестов ^{13}C -УДТ и ^{14}C -УДТ достаточно высоки и весьма сходны между собой. Сделано заключение, что ^{13}C -уреазные и ^{14}C -уреазные тесты наиболее информативны в тестировании *Helicobacter pylori* инфекции. При этом, использование отечественных сертифицированных препаратов мочевины со стабильным ^{13}C -изотопом и методическая простота проведения исследования и выполнения детекции ^{13}C -углерода, с использованием инфракрасного анализатора изотопов углерода в пробах выдыхаемого воздуха, делает методику ^{13}C -УДТ более предпочтительной для выявления инфицированных пилорическим хеликобактером как в клинике, так и амбулаторных условиях.

Одной из причин, лежащих в основе многообразия заболеваний человека, является огромное количество окружающих нас микроорганизмов, в том числе и до сих пор неизвестных. В настоящее время наиболее актуальным является роль бактериальной инфекции в развитии хронических заболеваний, поражающих многие органы и системы человеческого организма. Австралийским ученым B.J. Marshall и J.R. Warren принадлежит величайшее открытие XIX-XX века – одного из самых загадочных в мире микроорганизмов *Helicobacter pylori* (Hr, пилорический хеликобактер)

[1]. Миру был открыт новый род бактерий, окончательное значение которых в патологии человека и животных мы до сих пор полностью не раскрыто [2]. По оценкам различных авторов инфицированность этим микроорганизмом в отдельных странах достигает более 75-85% [5,6]. При этом патогенность бактерии *Helicobacter pylori* в настоящее время не вызывает сомнения – она принимает непосредственное участие, в природе большинства заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, [3,4]. Установлено, что бактерия Hr является основной

причиной развития хронического антрального гастрита, гастрозофагальной и язвенной болезни, а также опухолей желудка [7,8,9,10,11]. Сравнивая данные 1994 и 2004 годов, количество случаев диагностированного рака желудка возросло в 4 раза [12,13]. В 2004 году рак желудка занял третье место среди опухолевых заболеваний, а участие Hr в развитии лимфомы, мальтомы и аденокарциномы желудка является очевидным фактом [7,8,9,10,11]. В последние годы возрастает количество работ, указывающих на участие Hr в заболеваниях, не относящихся к пищеварительной системе.

Многочисленные исследования доказывают достаточно широкий диапазон внежелудочных проявлений, связанных с токсинами и антигенами Нр. При этом поражения носят как органичный, так и системный характер [14,15,16,17,18,19,20,21], хотя на этот счет имеется и противоположное мнение [22].

Высокая патогенность Нр для ЖКТ определяет актуальность проведения санации инфицированных с полным удалением (эрадикацией) этого микроорганизма [АБВ1]. Установлено, что при снижении инфицированных Нр пропорционально снижается заболеваемость верхних отделов ЖКТ [АБВ 2,3]. Основная проблема в борьбе с Нр-инфекцией в нашей стране связана с отсутствием доступного для широких слоев населения достоверного метода тестирования на наличие этого микроорганизма в желудке человека. Определение высокоспецифичных методик диагностики *Helicobacter pylori* могло бы позволить своевременно выявлять инфицированных и адекватно контролировать проведение антихеликобактерной терапии. Наличие таких методик составило бы основу для снижения инфицированности населения этим микроорганизмом, снизило необоснованное назначение химиотерапевтических препаратов. В настоящее время для выявления Нр разработано большое число методов, которые обладают различной чувствительностью и специфичностью [27]. Согласно рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов 2005 года и рекомендациям третьей конференции Европейской группы по изучению Нр – наличие инфекции *Helicobacter pylori* должен устанавливаться на основании результатов уреазного дыхательного теста с использованием мочевины, меченой ^{13}C -УДТ (^{13}C -Уреазный дыхательный тест) [АБВ 2, 23,24,]. В случае недоступности проведения по каким-либо причинам ^{13}C -УДТ, тестирование рекомендовано проводить путем определения антигена *Helicobacter pylori* в фекалиях (stool-test), с учетом большего процента ложноположительных результатов такого тестирования [АБВ 4,26].

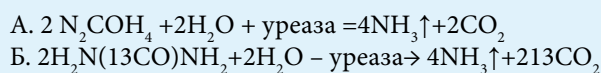


Рис. 1. Химизм мочевины в присутствии уреазы

Методики уреазного дыхательного теста основаны на функциональных особенностях бактерии *Helicobacter pylori*, которая обладает высокой уреазной активностью, т.е. способна активно расщеплять мочевины с образованием двуокси углерода и аммиака. В нашем организме конечной точкой метаболизма является мочевины, количество которой в тканях минимально, так как она из тканей уносится венозной кровью и выводится почками с мочой. В процессе адаптации к агрессивной кислой среде желудка бактерии *Helicobacter pylori* стали синтезировать фермент уреазу, значительно ускоряющую гидролиз того небольшого количества мочевины, которое находится в желудочном соке (рис. 1). Результатом этого гидролиза мочевины является образование аммиака, который смещает кислотно-щелочное равновесие вокруг бактерии в щелочную сторону и защищает ее от бактерицидного действия соляной кислоты. Другим продуктом гидролиза мочевины является двуокись углерода или углекислый газ (CO_2). Углекислый газ без задержки поглощается кровью в слизистой желудка и выводится через легкие с выдыхаемым воздухом, а аммиак, проходя через печень, опять превращается в мочевины. В желудке, инфицированном бактерией Нр, добавление мочевины будет сопровождаться ее активным гидролизом уреазой микроорганизма с образованием аммиака (NH_3) и углекислого газа. Увеличение образования углекислого газа или аммиака, в этом случае, может быть биомаркером наличия в желудке Нр, указывающим на присутствие в желудке микроорганизма. Если пилорический хеликобактер в желудке отсутствует, то при добавлении мочевины ее гидролиза не будет и, следовательно, выделения углекислого газа и аммиака не произойдет, что будет указывать на отсутствие в желудке микроорганизма.

Использование аммиака как биомаркера Нр в УДТ столкнулось с

трудностью регистрации его малых концентраций в выдыхаемом воздухе, поскольку его большая часть ресинтезируется в печени обратно в мочевины. Образующийся в желудке аммиак поступает в кровь, далее в печень, где из него синтезируется мочевины, которая выводится почками с мочой. Определение аммиака, образовавшегося в желудке, затруднено вследствие активного действия механизма аммиачного гомеостаза, поэтому выделить долю исключительно «бактериального» аммиака в выдыхаемом воздухе соответствует его уровню в венозной крови [30]. Определение аммиака, образовавшегося в желудке, проводится из ротовой полости, куда кроме дыхания, аммиак, вследствие своей повышенной летучести, может поступать через пищевод. Концентрация аммиака в ротовой полости будет зависеть от уреазной активности *Helicobacter pylori* в желудке, индивидуального уровня мочевины в желудке, от тонуса кардиального сфинктера, наличия других микроорганизмов, продуцирующих уреазу в кишечнике и функциональной возможности печени.

Набор «Хелик-тест» разработан ООО АМА (Россия, Санкт-Петербург). В его основе лежит кинетическая оценка концентрации аммиака в воздухе полости рта после приема пациентом порции мочевины (500 мг) с обычным изотопным составом [31, 32]. Измерение концентрации аммиака проводится аппаратом – «Хелик» с помощью индикаторной трубки, заполненной селективным хемосорбентом.

В настоящее время непрерывно ведется поиск методов регистрации малых концентраций аммиака. Успехи в этом направлении связаны с разработкой так называемых «сенсорных газоанализаторов», в которых чувствительными элементами служат электрохимические сенсоры, реагирующие на молекулы NH_3 . В такой модификации NH_3 –

уреазный тест проводится с использованием газоанализатора «Helico Sense» «НТП ТКА» (Россия, Санкт-Петербург) [36].

Исследование изменений концентрации углекислого газа, образующегося пропорционально величине гидролиза в желудке мочевины, положено в основу другой ветви уреазного тестирования НР в желудке человека. Используется мочевина, в формуле которой ^{12}C изотопы углерода заменены на ^{13}C - или ^{14}C -изотопы углерода [АВВ 5]. При добавлении в инфицированный желудок мочевины с повышенным процентным соотношением ^{13}C -изотопа или ^{14}C -изотопа углерода в результате бактериального гидролиза будет происходить увеличение концентрации $^{13}\text{CO}_2$ или $^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе, указывающее на жизнедеятельность НР.

Если пилорический хеликобактер отсутствует в желудке, то при добавлении в него мочевины ее гидролиза не произойдет и, следовательно, увеличения $^{13}\text{CO}_2$ или $^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе не произойдет, что будет указывать на отсутствие в желудке микроорганизма.

В методиках ^{14}C УДТ, для обнаружения *Helicobacter pylori* в желудке человека, используется мочевина с повышенным содержанием ^{14}C -изотопов углерода. Коммерческим препаратом мочевины для проведения ^{14}C УДТ в нашей стране является препарат Уреакпс 14 (США). При наличии пилорического хеликобактера в желудке после приема препарата, содержащаяся в нем ^{14}C -мочевина, гидролизует до бикарбоната и аммиака. Бикарбонат в кислой среде желудка распадается на воду и меченный ^{14}C углекислый газ, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. Радиометрический анализ этих проб проводят на жидкостном сцинтилляционном счетчике. По содержанию меченного ^{14}C – углекислого газа устанавливают инфицированность пациентов пилорическим хеликобактером. В США использование микрокапсул с мочевиной, меченной ^{14}C -углеродом, признано безопасным для обследуемых и

окружающей среды [28,29]. Продажа Уреакпс 14 разрешена FDA наравне с обычными лекарственными препаратами через аптечную сеть. Использование микрокапсул для упаковки мочевины, меченной радиоактивным изотопом, позволило свести к минимуму трудности, связанные с безопасностью данного изотопа, его хранением и утилизацией. Основной проблемой использования ^{14}C -УДТ является сложная организация работ по хранению и транспортировке радиоактивных препаратов и детекции изотопа в выдыхаемом воздухе.

Наиболее перспективным является использование для проведения УДТ ^{13}C -мочевины, содержащей в своей формуле стабильный ^{13}C -изотоп углерода. В организме метаболизм молекул, состоящих из ^{13}C -изотопа углерода, не отличается от метаболизма молекул, состоящих из ^{13}C -изотопа. Соотношение ^{13}C -изотопа/ ^{12}C -изотопов в метаболизме организма и в углекислом газе выдыхаемого воздуха является константой. Образующаяся в результате гидролиза в желудке ^{13}C -мочевины, ^{13}C -двуокись углерода, кровью проходящей через слизистую желудка, беспрепятственно переносится в легкие и увеличивает соотношение ^{12}C -изотопов в углекислом газе выдыхаемого воздуха. Анализ соотношения ^{13}C -/ ^{12}C -изотопов в углекислом газе выдыхаемого воздуха традиционно производится на масс-спектрометрах [АВВ]. В настоящее время широкое распространение получили более дешевые и простые в обращении инфракрасные анализаторы изотопного состава углекислого газа выдыхаемого воздуха, такие как IRIS-doc (Германия), Exalenz (Израиль).

Действующим фармакологическим веществом в европейских и американских ^{13}C -Уреазных тест-наборах является ^{13}C -мочевина ($^{13}\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$). Международное непатентованное название – ^{13}C -мочевина, содержащая 99% стабильного ^{13}C -изотопа углерода (код V04CX согласно анатомо-терапевтической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения). В России в на-

стоящее время налажено производство отечественных ^{13}C -препаратов мочевины для проведения ^{13}C -УДТ и Карбамид-Тест, ООО «TSD ISOTOPES Ltd» (Троицк, Россия). Наличие сертифицированного отечественного препарата ^{13}C -мочевины, а также относительно доступных как инфракрасных анализаторов детекции изотопного состава углерода в углекислом газе выдыхаемого воздуха раскрывает перспективы внедрения методик ^{13}C -УДТ для широкого выявления инфицированных Нр.

Целью данной работы является сравнение информативности различных методик «Уреазного дыхательного теста» в выявлении инфицированных *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы

Исследования были проведены с участием 68 пациентов, обратившихся с различными симптомами заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Средний возраст больных составлял $48,23 \pm 4,1$. Мужчин 32 (42,1%), женщин 44 (57,9%). Всем пациентам амбулаторно проведено стандартное клиническое обследование и обязательная эзофагогастродуоденоскопия с отбором образцов слизистой желудка для гистологического и цитологического обнаружения бактерии *Helicobacter pylori*. Гистологическое и цитологическое обнаружение бактерии Нр проводилось по методике [АВВ].

« NH_3 -УДТ тест» был проведен с помощью наборов «Хелик-тест индикаторные трубки» у 52 пациентов. Из них у 10-и параллельно был проведен ^{13}C -УДТ- и ^{14}C -УДТ-тест. У 16 пациентов « NH_3 -УДТ тест» был проведен с использованием газоанализатора «Helico Sense» (Санкт-Петербург) НТП ТКА параллельно ^{13}C -УДТ. Анализ информативности методов проводился по таким критериям, как чувствительность, специфичность, диагностическая точность.

Проведение NH_3 -УДТ набором «Хелик-тест» и с использованием газоанализатора «Helico Sense» основано на кинетической оценке концентрации аммиака в воздухе полости рта после приема пациен-

том мочевины обычного изотопного состава (500 мг растворенной в 100 мл воды). Индикаторная трубка, заполненная селективным хемосорбентом, с помощью электроотсоса прокачивалась воздухом (2 л) из полости рта. Измерение проводилась до и после приема мочевины с использованием прибора «Хелик-аппарат» (АМА, Санкт-Петербург) по длине окрашенного столбика в трубке, 1 мм которого соответствует концентрации 0,3 мг/м³ аммиака. При возрастании концентрации аммиака после приема мочевины более чем на 0,6 мм/м³ результат считается положительным. Длительность исследования составляла 10 мин. Результаты Хелик-теста сопоставлялись с гистологическим и цитологическим методами обнаружения *Helicobacter pylori*. При проведении NH₃-УДТ с использованием газоанализатора «Helico Sense» аммиак определялся непосредственно прибором в воздухе подаваемым электроотсосом из полости рта.

¹⁴С-УДТ проводили с использованием препарата Уреакапс (США) микрокапсул с ¹⁴С-мочевинной. Пробы выдыхаемого воздуха отбирают до и через 10 минут после приема препарата. Радиометрический анализ этих проб проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике. Инфицированность пациентов Нр устанавливали по содержанию меченного ¹⁴С углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

¹³С-УДТ проводили с использованием набора ¹³С-Карбамид Тест, ООО «TSD ISOTOPES Ltd», с 30% ¹³С-мочевинной (регистрационное удостоверение № ФСР 2008\01640). Пробы выдыхаемого воздуха отбирали до и через 15 и 30 минут после приема ¹³С-мочевины. Анализ изотопного состава воздуха произво-

дили на инфракрасном анализаторе «IRIS doc» (Германия).

Детекцию изотопного состава углерода в пробах воздуха, полученных при проведении ¹³С-УДТ и ¹⁴С-УДТ, проводили сразу после отбора воздуха, чтобы исключить фактор транспортировки проб как причину неудовлетворительных результатов, полученных другими исследователями [37].

Результаты, полученных исследований характеризовались нормальным распределением и были обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента [АВВ], а также был проведен корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона и непараметрических коэффициентов ранговой корреляции Спирмена [38].

Результаты и их обсуждение

При гистологическом исследовании биопсийного материала 50 обследованных наличие бактерий *Helicobacter pylori* выявлено у 43 человек. У 7 пациентов при гистологическом исследовании истинно отрицательные результаты получены у 5-и человек, ложноотрицательные – у 1 и ложноположительные тоже у 1 (табл. 1). По выявленной при ЭГДС патологии желудка и двенадцатиперстной кишки все 68 обследованных были разделены на две группы. Деструктивные изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозивно-язвенные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки) выявлены у 36 больных (47,3%), поверхностные (не атрофический гастрит) – у 40 (52,6%). При поверхностных изменениях слизистой желудка, количество инфицированных Нр составляла 60%

и степень обсемененности составляла менее 15 микробных тел в поле зрения. В группе с деструктивными изменениями слизистой желудка отмечалось 98% инфицированных пилорическим хеликобактером и более высокая степень обсемененности (более 15 микробных тел в поле зрения).

При использовании методики NH₃-УДТ (индикаторные трубки) положительный результат на наличие в желудке *Helicobacter pylori* получен у 39 человек, из них – 2 ложноположительные (не подтверждены другими методами). Из 11 пациентов с отрицательными результатами Хелик-теста, инфицированными Нр оказались 3 человека.

Расчетная специфичность NH₃-УДТ по аммиаку составила 33,3%, что означает высокую вероятность как ложноположительных, так и, что очень важно, ложноотрицательных результатов. При сравнении результатов ¹³С-УДТ и ¹⁴С-УДТ с результатами «Хелик-теста» совпадение отмечено только у 47% обследованных, а при использовании газоанализатора «Helico Sense» – в 50% случаев, т.е. имеют близкие значения. Методики аммиачного дыхательного теста методически несложны, не требуют дорогостоящих препаратов и приборов, но их диагностическая точность составляет 72% и использование ее для исключения *Helicobacter pylori*-инфекция требует дополнительных методов диагностики.

В то же время, при сравнении результатов, ¹³С-УДТ и ¹⁴С-УДТ и гистологических исследований совпадение отмечено у 94% пациентов. При статистической обработке, полученных данных уреазных дыхательных тестов они оценивались исходя из того, что окончательный результат (ОР) складывается, если из

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов исследования при первичном определении инфицированности желудка Нр

Методы исследования	Чувствительность % (95% ДИ)	Специфичность % (95% ДИ)	Точность % (95% ДИ)
Гистологический	97,7%	83,3%	96%
Хелик-тест – индикаторные трубки(АМА)	84%	33,3%	72%

трех тестов в 2-х получен одинаковый результат (табл. 2). Уже из этих первичных данных видно, что окончательному результату полностью соответствуют результаты теста ^{13}C -УДТ – 100% совпадение.

Для оценки степени соответствия результатов всех тестов был проведен корреляционный анализ. Поскольку балльные оценки тестирования (0;1) относятся к порядковой шкале показателей, было отдано предпочтение применению непараметрических коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, а не общепринятым коэффициентам корреляции Пирсона [38]. Как и следовало ожидать, корреляция теста ^{13}C -УДТ с ОР была максимально возможной и обеспечена надежной статистической значимостью (табл. 3). Тест ^{14}C -УДТ также связан с ОР достаточно высокой корреляцией; коэффициент детерминации R^2 указывает на то, что взаимосвязь этих показателей обусловлена примерно 56-ю процентами их вариабельности; уровень значимости нулевой гипотезы (0,003) свидетельствует о статистической достоверности этой связи при 99% доверительном уровне. Совершенно иная картина наблюдается в отношении NH_3 -УДТ – низкая, статистически не значимая корреляция при коэффициенте детерминации всего около 7%. Казалось бы, что по результатам корреляционного анализа для диагностики можно рекомендовать всего один тест – ^{13}C -УДТ. Однако нельзя забывать, что итоговый показатель ОР априори несёт в себе немалую долю коррелированности с результатами других тестов, поскольку условно оценивается именно по ним, поэтому делать окончательные выводы в этом случае было бы не вполне корректно. Далее процедура факторного анализа предусматривает вычисле-

Таблица 2. Матрица расчета окончательного результата (ОР) определения наличия Нр в желудке с использованием данных трех тестов

№ п.п.	Тесты			ОР*
	^{13}C	^{14}C	АМА	
1	1	1	1	1
2	1	0	1	1
3	1	1	1	1
4	0	0	1	0
5	0	0	1	0
6	0	0	1	0
7	0	0	1	0
8	0	0	0	0
9	1	1	1	1
10	0	0	1	0
% совпадения с ОР,	100	88	47	

* 1 – положительный, 0 – отрицательный результат.

ние так называемых факторных нагрузок исследуемых показателей на выделенный первый главный фактор (табл. 5). Величины факторных нагрузок фактически представляют собой коэффициенты корреляции результатов тестирования с выделенным главным фактором. Абсолютное значение нагрузки выше 0,7 признается за существенную связь, ниже 0,7 – за её отсутствие [42]. Как видно, лишь для тестов ^{13}C -УДТ и ^{14}C -УДТ можно признать весьма существенной и очень сходной по величине связь со скрытым фактором, который интерпретирован как наличие в желудке *Helicobacter pylori*.

Следующая задача определения оптимального выявления Нр состояла в том, чтобы на наличие исследовать результаты тестов «Общего показателя». Наиболее оптимальный алгоритм тестирования следовало предложить на основе анализа всех составляющих исследований. Дальнейшая обработка результатов была осуществлена с использованием процедуры факторного анализа, который проводился по методу

главных компонент [39,40]. Теоретической основой факторного анализа является предположение, что изменчивость исследуемых показателей определяется неким набором не исследуемых, скрытых (латентных) факторов. Задача состоит в том, чтобы выявить наиболее значимые из этих скрытых факторов, которые принято называть главными. Логично предположить, что в нашем случае для результатов тестирования ведущим скрытым фактором является наличие в желудке *Helicobacter pylori*. Первичные результаты факторного анализа представлены в табл. 3, из которых следует, что общая изменчивость 3-х тестов определяется тремя главными скрытыми факторами. Критерием для выделения оптимального числа факторов служат так называемые собственные значения, являющиеся дисперсиями главных факторов. Принято рассматривать только те факторы, дисперсии которых больше единицы. [41]. Таковым в нашем случае является лишь один первый фактор – наличие Нр (табл. 4).

Таблица 3. Итоги корреляционного анализа результатов трёх методов тестирования

Тесты	Коэффициент ранговой корреляции с ОР	Коэффициент детерминации R^2 , %	Уровень значимости нулевой гипотезы Р
^{13}C -УДТ	1,0	100	< 0,001
^{14}C -УДТ	0,751	56,4	0,003
NH_3 -УДТ	0,270	7,4	0,281

Таблица 4. Количественная оценка собственных значений и дисперсии, приходящейся на выделенные факторы

Порядковый номер фактора	Собственные значения	% дисперсии	Накопленный % дисперсии
1	1,878*	62,6	62,6
2	0,876	29,2	91,8
3	0,245	8,2	100,0

* - фактор, собственное значение которого более 1.

На заключительном этапе исследования использован множественный регрессионный анализ, при котором поочередно результаты каждого из тестов принимались в качестве зависимой переменной (функции), а результаты двух других тестов – в качестве независимых переменных (аргументов) [43]. В общем случае полученные в ходе анализа уравнения имели вид:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2;$$

где Y – результаты одного теста, X1 и X2 – результаты двух других тестов, а – свободный член уравнения, b1 и b2 коэффициенты регрессии при независимых переменных. Ниже приведены три полученные регрессионные зависимости, которые для удобства сопоставления записаны со всеми, в том числе и нулевыми значениями коэффициентов:

$$^{13}\text{C-УДТ} = 0 + 0,818 \cdot ^{14}\text{C-УДТ} + 0,182 \cdot \text{NH}_3\text{-УДТ}, (R^2=57,9\%, p=0,0024)$$

$$(1) \text{ } ^{14}\text{C-УДТ} = 0 + 0,667 \cdot ^{13}\text{C-УДТ} + 0 \cdot \text{NH}_3\text{-УДТ}, (R^2=56,4\%, p=0,003)$$

$$(2) \text{ NH}_3\text{-УДТ} = 0,82 + 0,182 \cdot ^{13}\text{C-УДТ} + 0 \cdot ^{14}\text{C-УДТ}, (R^2=7,3\%, p=0,589)$$

Анализируя уравнения, необходимо отметить, что тест NH₃-УДТ не имеет статистически значимой связи с двумя другими тестами, о чем свидетельствует уравнение (3) с его коэффициентами регрессии, детерминации и уровнем значимости, а также уравнение (2), в котором коэффициент регрессии при NH₃-УДТ равен нулю. Сделанные выводы о диагностической возможности дыхательного аммиачного теста не противоречат исследованиям других авторов, отметивших высокую частоту ложноположительных результатов при диагностике *Helicobacter pylori* [202; 236; 257]. Расчеты показывают,

Таблица 5.

Тест	Факторная нагрузка
¹³ С-УДТ	0,915
¹⁴ С-УДТ	0,896
АМА-УДТ	0,488

что тест ¹³С-УДТ, хотя и обладает некоторой связью с NH₃-УДТ, её нельзя признать достоверной, исходя из уравнений (3) и (1). Очевидно, что тесты ¹⁴С-УДТ и ¹³С-УДТ статистически значимо связаны между собой, что видно из уравнения (2) с его коэффициентом детерминации и уровнем значимости, а также из уравнения (1).

При одинаковой диагностической значимости различия между ¹³С-УДТ и ¹⁴С-УДТ определяются особенностями проведения каждого из этих дыхательных тестов и методиками детекции изотопного состава углекислого газа проб выдыхаемого воздуха. Проведение ¹⁴С-УДТ в нашей стране попадает под регламент работы с радиоактивными препаратами, что подразумевает особенности закупки, хранения, использования и списания ¹⁴С-мочевины. Даже выполнение самой процедуры методики ¹⁴С-УДТ и отбора проб воздуха требует специально разрешенного помещения. Детекция образцов выдыхаемого воздуха также предполагает проведение работ с использованием недорогих β- или γ-счетчиков. В проведении ¹³С-УДТ использование в качестве биомаркера стабильного ¹³С-изотопа углерода исключает все эти методические проблемы. Появление относительно недорогих инфракрасных анализаторов изотопного состава углерода в выдыхаемом воздухе раскрывает перспективы использования методики ¹³С-УДТ для проведения массового тестирования населения в амбулаторных условиях.

Заключение

Обобщая полученные результаты исследования, можно сделать вывод о низкой диагностической значимости NH₃-Уреазного дыхательного теста при обнаружении в желудке *Helicobacter pylori*. При его проведении имело место наличие значительного количества как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, а корреляционный анализ показал низкую диагностическую значимость обнаружения в желудке пилорического хеликобактера, что является ограничением для использования метода в практической медицине, несмотря на относительную простоту методики, низкую стоимость. Показано, что наибольшее совпадение с результатами гистологических исследований наблюдалось при проведении ¹³С- и ¹⁴С-уреазных дыхательных тестов. Эти тесты наиболее информативны в выявление инфицированных пилорическим хеликобактером. При этом, использование для выявления инфицированных пилорическим хеликобактером, сертифицированных препаратов мочевины со стабильным ¹³С-изотопом и методическая простота выполнения детекции ¹³С-углерода с использованием инфракрасного анализатора изотопов углерода в пробах выдыхаемого воздуха, делает методику ¹³С-УДТ более предпочтительной как в клинике, так и амбулаторных условиях.

Список литературы находится в редакции

Оценка эффективности препарата Гепадиф® при хроническом токсическом гепатите сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением



Шаповалова И.О.

Луганский государственный медицинский университет

В связи с неуклонным ростом в последнее десятилетие частоты заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени, которые характеризуются быстрым протеканием заболевания и неблагоприятным медико-социальным прогнозом, актуальными остаются вопросы оптимизации фармакотерапии этой патологии. Хронические токсические гепатиты (ХТГ) независимо от этиологического фактора (алкоголь, вредные химические вещества, радиация др.) сопровождаются поражением мембран гепатоцитов и нарушений функций печени, прежде всего белковосинтетической и детоксикационной. Это следует учитывать при выборе адекватной медикаментозной терапии. Но особенное внимание относительно разработки рациональных схем лечения заслуживает достаточно частое наличие у больных ХТГ сочетанной патологии. Согласно данным клинико-эпидемиологических исследований, значительный вес среди хронической патологии гепатобилиарной системы (ГБС) занимает хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Наряду с повышением заболеваемости хроническими заболеваниями ГБС наблюдается также увеличение частоты возникновения так называемых метаболических процессов, связанных с нарушением обмена веществ и метаболического гомеостаза в целом, в особенности ожирение.

Клинический опыт свидетельствует, что ХТГ достаточно часто наблюдается у жителей промышленных регионов, что обусловлено высоким уровнем загрязнения окружающей среды вредными химическими веществами, которые содержатся в отходах и выбросах больших предприятий, и их негативным воздействием на паренхиму печени. Мы на протяжении определенного периода проводили исследования в направлении определения основных патогенетических звеньев ХТГ, сочетан-

ного с ХНХ и ожирением, и разработки методик относительно усовершенствования подходов к лечению и медицинской реабилитации пациентов с такой коморбидной патологией. В этом плане наше внимание привлек современный гепатопротектор Гепадиф®, показаниями к применению которого являются острые и хронические гепатиты, циррозы печени (в составе комплексной терапии), жировая дистрофия (стеатоз), алкогольное поражение печени, интоксикации вследствие длительно-

го приема противоопухолевых, противотуберкулезных и других препаратов.

Целью исследования было изучение эффективности препарата Гепадиф® при ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением.

Материалы и методы

Под наблюдением находились две группы больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением по 32 человека в каждой, которые были рандомизированы по возрасту, соотношению полов и тяжестью протекания ХТГ. Возраст

больных от 28 до 52 лет, мужчин было 39 (60,9%), женщин – 25 (39,1%). Все больные постоянно проживали в промышленном регионе с высоким уровнем загрязнения окружающей среды вредными веществами.

Диагноз хронической патологии ГБС в виде ХТГ и ХНХ определен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения (приказ МЗ Украины №271) на основании данных анамнеза, клинического и инструментального (сонографическое исследование органов брюшной полости) исследований с учетом биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени. С целью исключения вирусного поражения печени на протяжении периода лечения проведено двукратное исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов (ВГ): В, С и D при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). При позитивных результатах ИФА на наличие тех или иных маркеров ВГ больных удаляли с исследования.

Обе группы больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением получали общепринятую терапию (урсодезоксихолиевая кислота, дезинтоксикационная терапия, эссенциальные фосфолипиды). Больным основной группы дополнительно в качестве гепатопротектора назначали Гепадиф® по 1 флакону в 5% растворе 400,0 глюкозы внутривенно капельно 1р/сутки на протяжении 10 суток, потом по 2 капсулы 3 р/сутки на протяжении 30-40 дней.

В состав Гепадифа® входят карнитина оротат, карнитина гидрохлорид, аденозин, цианокобаламин, пиридоксин, антиоксидантная фракция экстракта печени. Препарат стимулирует метаболизм жиров-компонентов β -окислительного преоб-

разования свободных жирных кислот в митохондриях гепатоцитов, биосинтетические процессы, предотвращение некроза гепатоцитов, нормализует процесс пролиферации гепатоцитов, систему печеночных ферментов и нормализует функцию печени. Наличие аденозина, который является компонентом коэнзимов, нуклеиновых кислот, обеспечивает регулирование процессов кроветворения. Витамин группы В (цианокобаламин, пиридоксин) регулируют окислительно-восстановительные процессы, принимают участие в белковом, жировом и углеводном обменах, в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой кислоты и др. аминокислот. Цианокобаламин принимает участие в трансметилировании, переносе водорода, образовании метионина, нуклеиновых кислот, холина, креатина. Карнитин способствует расщеплению жирных кислот и замещению жирнокислотного метаболического шунта углеводным, улучшает усвояемость пищи. Антиоксидантная фракция экстракта печени является очищенной антиоксидантической вытяжкой из печени и обуславливает антиоксидантный эффект. Гепадиф® улучшает пищеварение, желчевыделение, способствует улучшению гликогенфиксирующей, синтетической, антиоксидантной функций печени, способствует инкреции и повышает чувствительность клеток печени к действию инсулина.

Объем биохимического исследования предусматривал определение содержания общего билирубина и его фракций (свободной и связанной), активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) с определением коэффициента де Ритиса (АСТ\АЛТ), изучением экскреторных ферментов (щелочная фосфатаза – ЛФ и гаммаглутамилтранспептидаза – ГГТП), показателя

тимоловой пробы, уровня холестерина и β -липопротеидов, общего белка и белковых фракций, содержания глюкозы в крови, протромбинового индекса унифицированными методами.

Статистическую обработку результатов исследований проводили при помощи дисперсионного анализа с использованием пакетов программ Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1\prof и Statistica с учетом основных принципов использования статистических методов в клинических исследованиях.

Результаты и обсуждение

До начала лечения больные ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением жаловались на общую слабость, потерю аппетита, нестойкость настроения, повышенную утомляемость, эмоциональную лабильность, бессонницу, раздражительность, головную боль, повышение температуры тела, тошноту, горечь во рту, чувство тяжести или боль в правом подреберье, нередко – зуд кожи. Во время объективного обследования выявлено иктеричность склер и субиктеричность кожи, серый или белый налет на языке, гепатоспленомегалия, чувствительность края печени в процессе пальпации.

Согласно данным биохимического исследования, которые характеризуют функциональное состояние печени, у больных выявлено умеренное повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови, увеличение количества фракций прямого (связанного) билирубина, активности сывороточных аминотрансфераз – АЛТ и АСТ, показателя тимоловой пробы, активности экскреторных ферментов – ЛФ и ГГТП, уровня холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови (табл.1). Это свидетельствует о наличии у больных до начала лечения синдромов ци-

толиза и одновременно – внутривенного холестаза (то есть – холестатического компонента).

Повторное обследование после завершения курса лечения дало возможность установить, что в основной группе (получали Гепадиф®) у 28 (87,5%) больных достигнута стойкая клиническая ремиссия, а у 4 (12,5%) – значительное улучшение состояния здоровья, однако оставался умеренный астенический синдром. В группе сравнения стойкая клиническая ремиссия достигнута у 19 больных (59,4%), улучшение состояния здоровья с сохранением умеренного астенического синдрома – у 13 (40,6%). Под воздействием лечения с введением Гепадифа® сокращалась длительность общей слабости в среднем на $6,4 \pm 0,7$ суток ($p < 0,01$), то есть до $15,2 \pm 1,3$ суток, и на $21,6 \pm 1,2$ суток соответственно ($p < 0,05$). Аппетит у пациентов основной группы нормализовался в среднем на $5,9 \pm 0,9$ суток, с группы сравнения – на $10,8 \pm 1,3$ суток, то есть на $4,9 \pm 0,4$ суток позже ($p < 0,05$). Нестойким настроением у основной группы было

лишь $8,1 \pm 1,4$ суток, а в группе сравнения – $14,2 \pm 1,7$ суток, что было на $6,1 \pm 0,3$ суток дольше ($p < 0,01$). В основной группе повышенная раздражительность исчезла быстрее на $6,1 \pm 0,6$ суток ($p < 0,01$), то есть сохранялась соответственно $10,2 \pm 1,2$ и $16,3 \pm 1,8$ суток. Эмоциональная лабильность у больных основной группы наблюдалась на протяжении $10,6 \pm 1,8$ суток, а в группе сравнения – $16,6 \pm 2,2$ суток, то есть на $6,0 \pm 0,4$ суток дольше ($p < 0,05$). Сон нормализовался на $4,4 \pm 0,2$ суток раньше ($p < 0,05$) в основной группе, в группе сравнения – на $5,2 \pm 1,3$ суток и $9,6 \pm 1,5$ суток соответственно. Повышенная утомляемость исчезла у пациентов, которые получали Гепадиф®, на $13,1 \pm 1,6$ сутки, а у тех больных, которые лечились только при помощи общепринятых средств, – на $22,8 \pm 2,1$ суток, то есть на $9,7 \pm 0,5$ суток позже ($p < 0,05$). Горечь во рту в основной группе исчезла на $6,1 \pm 1,5$ суток, а в группе сравнения – на $10,5 \pm 1,7$ суток, то есть с разницей $4,4 \pm 0,2$ суток ($p < 0,05$). Тошнота беспокоила пациентов основной группы на протяжении $5,2 \pm 1,2$ суток, что

было на $4,5 \pm 0,2$ суток меньше, чем в группе сравнения, где данный симптом продолжался еще $9,7 \pm 1,4$ суток ($p < 0,01$). Боль в правом подреберье в основной группе наблюдалась $6,3 \pm 1,3$ суток, то есть меньше, чем в группе сравнения $11,8 \pm 1,4$, на $5,5 \pm 0,1$ суток ($p < 0,05$). Зуд кожи беспокоил больных основной группы $3,2 \pm 1,2$ суток, тогда как в группе сравнения – $7,6 \pm 1,3$ суток, то есть на $4,4 \pm 0,1$ суток дольше ($p < 0,05$).

Таким образом, в основной группе больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением, которые получали Гепадиф®, значительно быстрее проходили симптомы заболевания и достигалась стойкая клиническая ремиссия, чем у больных из группы сравнения. У них также обозначена позитивная динамика симптомов заболевания, однако она была значительно медленнее.

Наряду с ускорением ликвидации клинической симптоматики обострения заболевания у больных основной группы, которая получала Гепадиф®, отмечено позитивное влияние указанного препарата на биохимические показатели, которые

Таблица 1. Биохимические показатели, которые характеризуют функциональное состояние печени у больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением до лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)	P
Билирубин, мкмоль/л общий	12,2-20,5	$28,9 \pm 2,2^*$	$28,1 \pm 2,0^*$	$> 0,1$
прямой	3,2-3,5	$12,3 \pm 1,9^{**}$	$11,6 \pm 1,8^{**}$	$> 0,1$
непрямой	9,0-15,0	$16,6 \pm 2,0$	$16,5 \pm 1,9$	$> 0,1$
АЛТ, ммоль / (год • л)	0,3-0,68	$1,89 \pm 0,12^{**}$	$1,92 \pm 0,14^{**}$	$> 0,05$
АСТ, ммоль / (год • л)	0,2-0,54	$1,39 \pm 0,13^{**}$	$1,37 \pm 0,12^{**}$	$> 0,05$
Тимолова проба, од.	0-5	$7,8 \pm 0,05^*$	$7,6 \pm 0,06^*$	$> 0,1$
ЛФ, ммоль/л	1,2-5,0	$8,3 \pm 0,1^{**}$	$8,0 \pm 0,12^{**}$	$> 0,05$
ГГТП, мкмоль/л	30-55	$85,2 \pm 2,2^{**}$	$82,4 \pm 2,5^{**}$	$> 0,05$
Холестерин, ммоль/л	4,2-5,6	$6,9 \pm 0,11^{**}$	$6,8 \pm 0,12^{**}$	$> 0,05$
Бета-липопротеид, г/л	$3,2 \pm 0,08$	$5,9 \pm 0,09^{**}$	$5,7 \pm 0,08^{**}$	$> 0,1$

Таблица 2. Биохимические показатели, которые характеризуют функциональное состояние печени у больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением после лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)	P
Билирубин, мкмоль/л общий	12,2-20,5	16,6 ± 1,2	20,9 ± 1,5	= 0,05
прямой	3,2-3,5	3,5 ± 0,2	8,6 ± 0,5*	< 0,05
непрямой	9,0-15,0	13,1 ± 0,4	12,3 ± 0,8	< 0,05
АЛТ, ммоль / (год • л)	0,3-0,68	0,54 ± 0,05	1,1 ± 0,09**	< 0,01
АСТ, ммоль / (год • л)	0,2-0,54	0,45 ± 0,03	0,78 ± 0,1*	< 0,05
Тимоловая проба, од.	0-5	4,2 ± 0,03	6,3 ± 0,05*	< 0,05
ЛФ, ммоль/л	1,2-5,0	4,6 ± 0,12	6,5 ± 0,06*	< 0,05
ГГТП, мкмоль/л	30-55	52,5 ± 1,4	66,9 ± 2,1*	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,2-5,6	5,3 ± 0,06	6,1 ± 0,05*	< 0,05
Бета-липопротеид, г/л	3,2 ± 0,08	3,1 ± 0,05	4,3 ± 0,05*	< 0,05

характеризуют функциональное состояние печени (табл. 2).

Так, в основной группе больных с обострением ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением нормализовались как общий уровень билирубина, так и концентрация прямого (связанного) билирубина, активность сывороточных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) и экскреторных ферментов (ЛФ, ГГТП), а также показатель тимоловой пробы. В группе сравнения тенденция к нормализации функциональных проб печени была выражена в меньшей мере, чем в основной группе. Поэтому после завершения курса лечения в группе сравнения сохранялось достоверное повышение уровня прямого (связанного) билирубина (в 2,5 раза относительно нормы и показателя основной группы; $p < 0,05$), снижение активности АЛТ в 2 раза ($p < 0,01$) и АСТ в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно показателей группы сравнения.

Таким образом, полученные данные указывают на недостаточную эффективность традиционного лечения и подтверждают потребность в введении

в терапевтический комплекс эффективнейших детоксикационных и гепатозащитных препаратов, в частности Гепадифа®.

Выводы

В клиническом плане у больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением в период обострения хронического патологического процесса в ГБС наблюдаются диспепсический, гепатоспленомегалический, астеноневротический или астенодепрессивный симптомокомплексы.

Для пациентов с ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением характерны умеренные нарушения со стороны биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени в виде незначительного повышения уровня общего билирубина за счет фракции прямого билирубина, увеличение активности сывороточных аминотрансфераз – АЛТ и АСТ, показателя тимоловой пробы, умеренное повышение активности в сыворотке крови экскреторных ферментов – ЛФ и ГГТП, а также увеличение содержания холе-

стерина и β -липопротеидов, что свидетельствовало о наличии холестатического компонента во время обострения хронической сочетанной патологии ГБС.

Введение Гепадифа® в комплекс лечения больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением способствует улучшению клинической (субъективной и объективной) симптоматики и лабораторных (биохимических) показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени, что способствует достичь клинко-биохимической ремиссии.

Перспектива дальнейших исследований

Перспективой наших дальнейших исследований является продолжение исследования фармакологических механизмов Гепадифа®, в особенности его влияния на показатели метаболического гомеостаза у больных ХТГ в сочетании с ХНХ и ожирением.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Сучасна гастроентерологія»



ГОДЕКС®

✓ Для приема внутрь

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - КАПСУЛЫ

СОСТАВ

Одна капсула содержит:

КАРНИТИНА ОРОТАТА.....	150 мг
АНТИТОКСИЧЕСКАЯ ФРАКЦИЯ ЭКСТРАКТА ПЕЧЕНИ.....	12,5 мг
АДЕНИНА ГИДРОХЛОРИД.....	2,5 мг
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД.....	25 мг
ЦИАНОКОБАЛАМИН.....	0,125 мг
РИБОФЛАВИН.....	0,5 мг
БИФЕНИЛ ДИМЕТИЛ ДИКАРБОКСИЛАТ.....	25мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

в составе комплексной терапии:

- ✓ острый и хронический гепатиты, цирроз печени
- ✓ жировая дистрофия печени (стеатоз печени), алкогольная болезнь печени
- ✓ лекарственные поражения печени вследствие длительного приема противоопухолевых, противотуберкулезных и других препаратов

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- ✓ Годакс® назначается внутрь взрослым по 2 капсулы 2-3 раза в день, независимо от приема пищи
- ✓ максимальная суточная доза составляет 6 капсул
- ✓ рекомендуется применять препарат не менее 2 месяцев
- ✓ дальнейшая продолжительность лечения определяется лечащим врачом

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- ✓ кожная сыпь
- ✓ крапивница
- ✓ боль в животе, тошнота, рвота, диарея

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ✓ индивидуальная непереносимость компонентов препарата
- ✓ детский и подростковый возраст (до 18 лет)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Клинически значимого лекарственного взаимодействия препарата Годакс® с другими препаратами не описано

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке
5 контурных ячейковых упаковок в картонной пачке
с инструкцией по медицинскому применению

СРОК ХРАНЕНИЯ

5 лет

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5№ 015678 от 22.02.10 г. до 22.02.15 г.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Разрешение № _____ от _____

*Лечение и профилактика
заболеваний печени*

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ КОМПОНЕНТОВ ГОДЕКСА:

- ✓ Предотвращение некроза поврежденных гепатоцитов
- ✓ Восстановление нормальной печеночной функции
- ✓ Детоксикационное действие
- ✓ Увеличение синтеза цитохрома P450 2B
- ✓ Улучшает желчевыделение
- ✓ Поддерживает нормальную микрофлору кишечника



Произведено: "Сейлор Фарм, Ин." Корея.
Уполномочено: ТОО «СП Глобал Фарм», Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Джандосова 184 "Г"



За дополнительной информацией обращаться:



GLOBAL PHARM

ТОО «СП Глобал Фарм», Казахстан, 050042, г. Алматы,
Джандосова, 184г. Тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82



Global Pharm

Разрешение №2651 от 18.10.2010 г. до 22.02.2015 г.

ТОО «СП Глобал Фарм»,
Республика Казахстан, 050042,
г. Алматы, ул. Джандосова, 184г.
Тел.: 8 (727) 232-44-80, 232-44-82.

Особенности реабилитации при предраковых заболеваниях органов пищеварения



Бектаева Р. Р.
Медицинский университет Астана

Реабилитация гастроэнтерологического больного процесс многогранный, требующий от врача глубоких знаний. Она требует комплексного подхода к лечению основного заболевания с целью восстановления трудоспособности. Реабилитация не может быть успешной без учета достижений современной науки не только в области этиопатогенеза, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, но и методологии диспансеризации населения и вопросов питания с учетом экологической ситуации и нарастающего влияния техногенной нагрузки на фоне нарушенной структуры питания населения, а также знания закономерностей опухолевой прогрессии всех видов рака пищеварительной системы, позволяющих обоснованно применять методы первичной и вторичной профилактики до инвазивной фазы опухолевого роста.

Выявление новых этиологических факторов в развитии гастроэнтерологической патологии (Нр, вирусы гепатитов С, G, TTV, новый взгляд на патологию пищевода, желудка, кишечника – закономерным следствием чего должен быть отказ от терминов «эзофагит», «гастрит», «колит» и «энтероколит»), а также разработка новых методов обследования и схем лечения создали предпосылки к разработке более современных стандартов и диспансерного учета больных (!). Несомненно, что одна из составляющих реабилитации больного – диспансеризация. Она имеет особенно большое значение в гастроэнтерологии, поскольку благодаря активному динамическому наблюдению осуществляется раннее выявление, предупреждение развития и распространения заболевания, восстановление трудоспособности и продление активной жизнедеятельности. Очевидно, что критерии эффективности диспансеризации должны вытекать из методики ее проведения, между тем при многих нозологических формах методики клинически несовершенны или вообще отсутствуют. При существующих воз-

можностях амбулаторно-поликлинической сети охват диспансеризацией всех гастроэнтерологических больных малореален. Поэтому логично охватить диспансеризацией тех больных, заболевания которых прогностически более серьезны, часто сопровождаются временной или стойкой утратой трудоспособности.

Методология диспансеризации населения заболеваниями органов пищеварения должна учитывать два фактора – социальную значимость и наличие методов профилактики и лечения [2]. С этих позиций, в настоящее время выделены следующие нозологические формы, подлежащие диспансерному учету [1]:

Язвенная болезнь. Основная цель диспансеризации – обеспечение безрецидивного течения.

Хронический гепатит и цирроз печени. Осуществление диспансеризации больных с вирусными заболеваниями печени. Вакцинопрофилактика.

Желчнокаменная болезнь. Создание алгоритма ведения больных с ЖКБ для определения показаний к терапевтическому и хирургическому лечению.

Хронический панкреатит. Диспансерный учет больных с различными осложнениями хронического панкреатита и перенесенным оперативным вмешательством на поджелудочной железе.

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Определение эффективности проводимой терапии.

Целиакия. Вопросы лечебного питания. Разработка тактики ведения больных целиакией в амбулаторных условиях.

Группа больных, перенесших оперативное лечение. Выявление особенностей диспансерного наблюдения больных, перенесших оперативное лечение.

Кроме того, в список нозологических форм, подлежащих диспансерному учету, должна быть включена «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ), а именно, осуществление диспансеризации больных с «пищеводом Барретта» [3, 4]. На наш взгляд, внедрение современных стандартов диспансерного учета с использованием новых подходов и критическим осмыслением старых, позволит оптимизировать процесс реабилита-

ции больных с заболеваниями органов пищеварения, значительно уменьшить риск развития хирургических осложнений и канцерогенеза.

В последние годы в результате исследования причин, механизмов и особенностей развития опухолей органов пищеварения и тех болезней, которые предшествуют их развитию, сформировано новое направление – предраковая патология системы пищеварения. Значение его трудно переоценить, поскольку оно позволяет осуществлять принципиально новый подход к профилактике рака, эффективно предупреждать развитие злокачественных опухолей на стадии предраковых повреждений, что на сегодня признано единственным путем снижения частоты и распространенности онкогастроэнтерологических заболеваний [3]. Предраковая патология органов пищеварения считается главной проблемой гастроэнтерологии XXI века. Основанием к этому является ситуация, сложившаяся в мире, катастрофический рост частоты и распространенности злокачественных опухолей пищеварительной системы [3, 4]. Среди ведущих локализаций раков у лиц всех возрастов – колоректальный рак и рак желудка. Это накладывает на гастроэнтерологов большую ответственность в осуществлении диагностики, лечения и профилактики предраковых заболеваний, а также четкой и грамотной реабилитации больных с целью профилактики злокачественной трансформации [4]. Речь идет, прежде всего, о таких **предраковых заболеваниях как: ГЭРБ (пищевод Барретта), Нр-ассоциированный хронический атрофический гастрит, хронический панкреатит, полипы толстой кишки, воспалительные заболевания толстой кишки, вирусные гепатиты В и С и др.** В борьбе с раком предлагается использовать первичную и вторичную профилактику. В области первичной профилактики предлагаются три шага: отказ от курения, изменение рациона питания, проведение хемотофилактики. Следует отметить, что эффективное антихеликобактерное лечение является мерой как первичной, так и вторичной профилактики рака желудка.

Среди методов реабилитации в гастроэнтерологии немаловажная роль отводилась на протяжении ряда лет использованию физиотерапии, которая в последние годы оказалась отодвинутой на задний план из-за наступления фар-

макотерапии, с одной стороны, а с другой – благодаря расширению познаний о патогенном воздействии электролучевых методов на органном и системном уровне. Необходимо отметить, что последние способны усилить риск канцерогенеза при наличии хронического воспаления, неблагоприятно влияя на клеточный митоз, например, при наличии кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода и желудка – на механизмы адаптации, приводящие к неблагоприятной морфологической прогрессии [3, 4]. Особенно это необходимо учитывать при реабилитации больных с ГЭРБ и хеликобактерассоциированными заболеваниями желудка, в том числе, перенесших оперативное лечение (после резекции желудка) и другими предраковыми заболеваниями органов пищеварения и не только.

Очень важным аспектом реабилитации гастроэнтерологических больных является питание. Сегодня нельзя не считаться с тем, что материальное благополучие создает предпосылки к избыточному питанию, а многие продолжают считать, что его обильность или изысканность тождественны рациональности [5]. С учетом роста числа лиц, страдающих избытком веса, конкретизация рекомендаций, касающихся того, что следует понимать под функциональным питанием, приобретает первостепенное значение. Различные степени ожирения, нервно-психические перегрузки, физическая адинамия существенно сказываются на заболеваемости органов пищеварения. Очевидно, что эти патогенные состояния для их устранения требуют усилий самих пациентов. Таким образом, можно согласиться с определением Ж. Лоренца, что целью реабилитационных мероприятий является достижение восстановления здоровья и его сохранение за счет изменения поведения [6]. В то же время, анализ состояния фактического питания в России указывает, что широко распространен дефицит микронутриентов (С, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота и т.д.), минеральных веществ – кальция и т.д., и микроэлементов (железа, йода, селена, фтора) во все сезоны года, включая детей раннего и школьного возраста, пожилых и что особенно настораживает, более половины населения трудоспособного возраста [7]. Это явилось основани-

ем к выдвиганию академиком РАМН В.А. Тутельяном концепции «оптимального питания» России, которая предусматривает комплексный подход к проблеме оптимального питания. Прежде всего, это сохранение преимущественного питания человека натуральными и высококачественными продуктами. Такой подход должен способствовать не только профилактике заболеваний органов пищеварения, но и канцеропревенции.

В настоящее время все чаще предпринимаются попытки рассматривать комплекс вопросов о питании и пище с общих позиций, позволяющих обосновать функциональные характеристики лечебного питания, и учесть не только нутритивные, но и регуляторные, сенсорные, знаковые качества пищи. В этих условиях большинство авторов диет придерживаются идеи правильного индивидуального питания человека [5, 7, 8]. Следовательно, рассматривая проблему питания гастроэнтерологических больных при помощи определенных рационов, построенных в соответствии с основными положениями теории адекватного питания, можно констатировать, что многие положения клинической диетологии требуют критического пересмотра и разумной коррекции.

Реальным решением проблемы оптимального питания для обеспечения здоровья населения является разработка региональных программ «здорового питания», где важным компонентом выступает максимально широкое внедрение современных подходов к здоровому образу жизни населения и пищевых продуктов функционального назначения с выраженным физиологическим действием. Это может существенным образом улучшить лечение больных, минимизировать неблагоприятные последствия заболеваний органов пищеварения, способствовать обеспечению необходимыми макро- и микронутриентами и усилению неспецифической резистентности организма к факторам окружающей среды [7].

Только такой подход позволит внести клиницистам свой весомый вклад в снижение заболеваемости и смертности от заболеваний органов пищеварения и, в том числе, от рака пищеварительной системы.

*Список литературы
находится в редакции.*

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2012 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)

КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)

ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Препарат Санпраз в лечении пациентов с ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией



Пахомова И.Г.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в клинической практике гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, а также ряда специалистов в области хирургии на сегодняшний день занимает одну из лидирующих позиций. При этом наиболее распространенную группу пациентов гастроэнтерологического профиля составляют больные с так называемыми кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения – язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), синдромом Золлингера-Эллисона, хроническим панкреатитом, и, опосредованно, НПВП-индуцированными гастропатиями, – заболеваниями, в развитии и поддержании которых кислотно-пептический фактор играет существенную роль.

В конце XX столетия европейское сообщество гастроэнтерологов провозгласило: «XX век – век язвенной болезни, XXI – век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». Это утверждение обусловлено ростом распространенности ГЭРБ, тогда как в отношении язвенной болезни прослеживается тенденция к уменьшению частоты встречаемости. Вместе с тем данное высказывание, по меньшей мере, несколько преждевременно, поскольку XXI в. только начинается, а в клинической практике врача число пациентов с язвенной болезнью остается весьма значительным, и, что наиболее драматично, возрастает удельный вес осложненных форм заболевания, нередко связанных с приемом лекарственных препаратов с ulcerогенными свойствами. В этой связи на со-

временном этапе особенно важно подчеркнуть актуальность проблемы развития НПВП-индуцированной гастропатии (НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты), которая к началу нового столетия приобретает все большую значимость не только с сугубо медицинских, но и социальных позиций. При этом, количество госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, а также экономические затраты на лечение НПВП-ассоциированных заболеваний с каждым годом неуклонно растут (16).

Спектр гастроинтестинальных нежелательных явлений, связанных с приемом НПВП, достаточно широк и варьирует от легкой диспепсии до развития эрозий (часто множественных), пептических язв, перфораций и тяжелых гастродуоденальных

кровотечений. Механизмы возникновения данных побочных эффектов обусловлены ulcerогенным действием НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. При этом, вне зависимости от локализации эрозивно-язвенного поражения возможно развитие двух вариантов их воздействия: как непосредственного повреждения слизистой оболочки (что справедливо в отношении ацетилсалициловой кислоты и ее производных), так и связанного с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ: ЦОГ1 и ЦОГ2) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простациклинов и тромбоксанов. Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема препаратов нестероидного про-

Пантасан – пантопразол производства компании Sun Pharmaceutical, в России зарегистрирован и продается под торговым названием «Санпраз»

тивовоспалительного ряда отмечается во всех отделах ЖКТ, но наиболее выражена в гастродуоденальной зоне, и, прежде всего, в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов. К существенным особенностям относятся следующие критерии: язвы желудка при НПВП-гастропатии выявляются значительно чаще, в соотношении примерно 1,5:1 к дуоденальной язве и имеют преимущественную локализацию в антральном отделе желудка, нежели при эссенциальной форме язвенной болезни желудка; язвенные дефекты чаще единичны, относительно небольшого размера и глубины, могут выявляться при минимальных изменениях слизистой оболочки, а эрозивные поражения в большинстве случаев множественные. Следует отметить, что зачастую отсутствие симптоматики у больных с НПВП (наличие в 70% случаев так называемых немых язв) обусловлено как торможением биосинтеза простагландинов – медиаторов боли и воспаления, так и сугубо субъективными ощущениями, проявляющимися не истинным отсутствием проявлений, а тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, нежели симптоматика со стороны ЖКТ (3).

Вместе с тем, важно подчеркнуть, что НПВП являются каузальным фактором повреждения слизистой оболочки не только желудка и/или ДПК, но и пищевода. Последние проявляются симптоматикой ГЭРБ. Так, результаты анализа 3-месячного исследования, проведенного во Франции в конце 2005 г., показали, что среди 10 тыс. респон-

дентов 6823 (72,6%) принимали НПВП и имели клинические проявления ГЭРБ в виде изжоги и/или регургитации кислого желудочного содержимого в пищевод. При этом превалирование симптомов ГЭРБ отмечалось у 27% пациентов, принимающих НПВП в возрасте старше 65 лет, среди которых преобладали женщины.

Ныне общепризнанной является точка зрения, согласно которой возможно прогнозировать развитие НПВП-индуцированной гастропатии. Известно, что побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих эти лекарственные средства. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ. Важнейшими среди них считаются пожилой возраст (старше 65 лет) и язвенный анамнез, высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз аспирина), тяжелые сопутствующие заболевания в виде застойной сердечной недостаточности и т.д., сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, β -адреноблокаторов), сочетанный прием глюкокортикоидов или антикоагулянтов, длительный прием НПВП, особенно неселективных в отношении изоформ ЦОГ и с большим периодом полувыведения. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя, инфекции *H. pylori* (4, 5, 16). В соответствии с выводами Американской ревматологической ассоциации (2002) у пациентов с двумя и более факторами риск развития НПВП-гастропатий

очень высок и не зависит от избирательности действия НПВП. Следовательно, пациенты, нуждающиеся в длительном применении НПВП, должны быть обеспечены высококачественным лечением и эффективной лекарственной профилактикой.

Общеизвестно, что для лечения «кислотозависимых заболеваний» в течение длительного периода времени применялись антациды (с античных времен), М-холинолитики (с начала XX в.) и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (70-е гг. XX в.). Однако было показано, что данные группы препаратов не способны длительно и полностью блокировать выработку соляной кислоты, поскольку воздействуют только на часть механизма, участвующего в синтезе желудочного биомаркера. Так, антацидные средства прямо взаимодействуют с хлористоводородной кислотой в желудке, инактивируя ее на короткий период времени, М-холинолитики блокируют М-холинорецепторы, делая их нечувствительными к ацетилхолину, уменьшая тем самым путем ингибирования нервно-вегетативного механизма секрецию желудочных желез, однако часто при этом приводят к большому количеству нежелательных побочных явлений, а парциальное воздействие на данные рецепторы париетальных клеток не дает выраженного желаемого эффекта для подавления выработки соляной кислоты. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина, которые в течение продолжительного периода времени являлись препаратами выбора в терапии кислотозависимых заболеваний, ингибируют гуморальный путь стимуляции и более эффективно

тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты и пепсина. Вместе с тем, действие H₂-блокаторов также является парциальным, при их применении париетальная клетка остается чувствительной к действию гастрина и ацетилхолина. Кроме того, ввиду особенностей фармакодинамики данные лекарственные средства вызывают «феномен усталости (привыкания) рецепторов», а также для них характерен «синдром отмены» препарата.

В этой связи в начале 80-х гг. прошлого столетия были синтезированы новые соединения, избирательно воздействующие на ключевой и конечный этап выработки соляной кислоты – так называемую протонную помпу (H⁺, K⁺-АТФазу), в силу функционирования которой происходит замена иона водорода на ион калия, ион водорода выходит за пределы париетальной клетки, где связывается с анионом хлора и секретировается в форме хлористоводородной кислоты в просвет желудка (13). На сегодняшний день ингибиторы протонной помпы (ИПП), как самые мощные подаватели желудочной секреции, являются основными средствами лечения «кислотозависимых заболеваний».

Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП и в большинстве случаев данный выбор обуславливают не только аспекты клинической эффективности, но и соображения рентабельности.

В настоящее время в гастроэнтерологической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Широко применяются омепразол (исторически первый – «эталонный» – ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепра-

зол, а также эзомепразол. Несмотря на тот факт, что пантопразол был третьим, синтезированным после омепразола и лансопразола ИПП, на фармацевтическом рынке России данный препарат появился относительно недавно. От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах (2). Тем не менее, данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, являясь более стабильным при значениях pH близких к нейтральным.

Было показано, что при более широком диапазоне значений pH может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки (9).

Антисекреторный эффект пантопразола при приеме препарата от 20-60 мг/сут является дозозависимым, а увеличение дозы до 80-120 мг/сут способствует лишь минимальному дальнейшему усилению ингибирования желудочной секреции (10, 11).

Показания к применению пантопразола не отличаются от таковых при назначении других ИПП. Вместе с тем, долгое время в США приоритетным считалось использование данного препарата в лечении ГЭРБ с эрозивно-язвенным поражением пищевода (14). По данным ряда рандомизированных многоцентровых исследований отмечена равнозначная клиническая эффективность использования 40 и 20 мг/сут пантопразола при рефлюкс-эзофагите средней и тяжелой степени выраженности (8, 11).

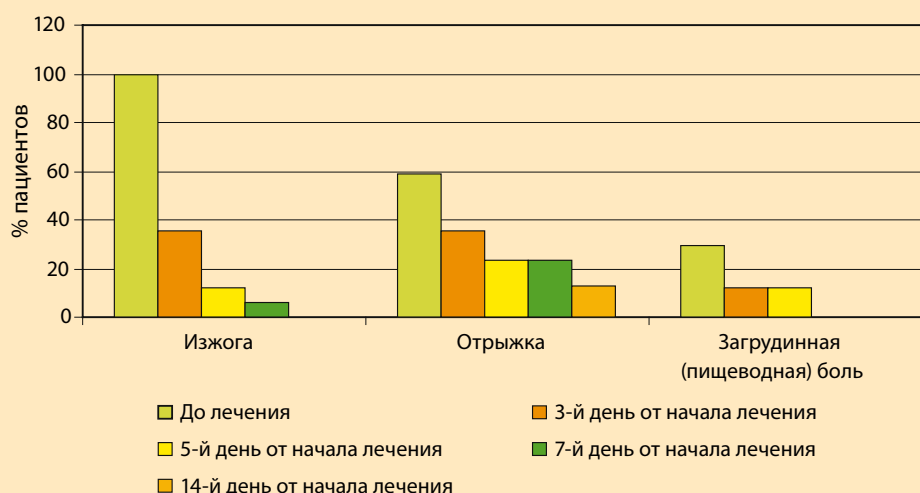
С учетом всех изложенных обстоятельств, целью настоящей работы явилось изучение эффективности (по динамике симптоматики и эндоскопической кар-

тины) и безопасности дженерика пантопразола препарата Санпраз у больных с различными формами ГЭРБ – эрозивным (ЭРБ) и неэрозивным (НЭРБ) ее вариантами, а также у пациентов с НПВП-индуцированной гастропатией с эрозивно-язвенными поражениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), страдающих ревматоидным артритом и постоянно принимающих препараты нестероидного противовоспалительного ряда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 35 человек, из них 17 пациентов с ГЭРБ (8 человек с ЭРБ (степени А и В по Лос-Анджелесской классификации) и 9 – с НЭРБ с признаками поверхностного воспаления (отек, гиперемия) слизистой оболочки нижних отделов пищевода и 18 – с НПВП-индуцированной гастропатией с эрозивно-язвенными поражениями слизистой желудка (11 человек) и ДПК (7 человек). В обеих подгруппах пациенты были пропорционально представлены в возрастном диапазоне от 18 до 70 лет (средний возраст составил 49±15 лет), наблюдались преимущественно женщины (60%).

Всем пациентам проводился осмотр и стандартизированный опрос для оценки динамики клинических проявлений заболевания на фоне лечения. Степень выраженности клинических проявлений определялась методом субъективной самооценки больными собственных ощущений с использованием градации в баллах: 0 баллов – отсутствие признака, 1 – признак выражен слабо, 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак резко выражен. Осмотр и опрос проводился на 1, 2, 7, 14 дни и далее каждые 2 недели до 8 недель наблюдения. Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (ФГДС)



По оси абсцисс – клинические симптомы, по оси ординат – % больных с жалобами.
* – $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Рисунок 1. Динамика купирования клинических симптомов ГЭРБ

выполнялось до начала терапии, контроль – через 2 недели от начала лечения. При сохранении эрозивных (язвенных) дефектов слизистой пищевода, желудка или ДПК – каждые 2 недели до их эпителизации (рубцевания). Для оценки степени выраженности эндоскопических изменений в пищеводе использовалась Лос-Анджелесская классификация (2002).

Всем пациентам производилось 24-часовое мониторирование интрагастрального и интрапищеводного pH с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» по общепринятой методике. Контроль суточного pH-мониторирования назначался через 7 дней от начала терапии. Если пациенты получали антисекреторные препараты ранее, то последние отменяли за неделю до начала участия в исследовании.

Кроме того, производилась оценка показателей качества жизни по опроснику SF-36 у всех пациентов до начала терапии и после достижения клинико-эндоскопической ремиссии.

Все пациенты получали препарат Санпраз в дозе 40 мг/сут в течение 8 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

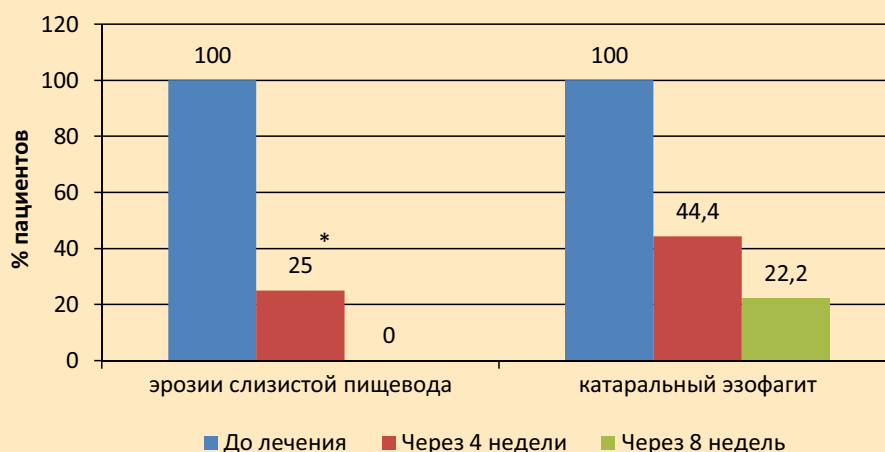
На момент включения в исследование все пациенты с ГЭРБ испытывали изжогу, причем 8 из них и в ночное время. Помимо изжоги 10 пациентов предъявляли жалобы на регургитацию (отрыжку), 3 – на осиплость голоса, 2 – на периодические приступы удушья и кашля, преимущественно в ночные часы. Кроме того, 5 больных жаловались на загрудинные боли некардиального характера. Среди пациентов с НПВП-индуцированной гастропатией 8 человек отмечали боли в эпигастральной области и 10 – дискомфорт и тяжесть данной локализации.

На фоне проводимой терапии уже к 3 дню лечения у большинства пациентов ГЭРБ (11 человек, 64,7%) отмечалась статистически достоверная положительная динамика ($p < 0,05$), что проявлялось уменьшением выраженности изжоги. У 15 (88,2%) пациентов полное нивелирование изжоги было отмечено к 5 дню лечения. К концу первой недели терапии изжога была купирована у 94,1% пациентов с ГЭРБ (рис. 1). Через 2 не-

дели приема данный симптом не регистрировался.

Полнота купирования отрыжки и загрудинной (пищеводной) боли имела несколько иную динамику. Так, на 3 день от начала лечения отрыжка регистрировалась у 35,3% пациентов, к 5 дню – у 23,5% больных. Через 2 недели данные жалобы периодически отмечались у 12,7% пациентов. Данное обстоятельство объясняется, вероятно, выраженными двигательными расстройствами пищевода и кардиального жома. Жалобы на загрудинную (пищеводную) боль на 5 день сохранялись у 11,7% пациентов, тогда как уже к концу первой недели отмечалось нивелирование последних.

Кроме того, важно подчеркнуть, что пациенты, имеющие внепищеводные проявления ГЭРБ к концу первой недели терапии Санпразом отметили уменьшение осиплости голоса по утрам, а к 14 дню терапии данный симптом не проявлялся ни у кого. Приступы удушья также уменьшились к 7 дню терапии с $4 \pm 0,3$ до $2,3 \pm 0,5$ в неделю. К концу 3 недели терапии во всех случаях увеличилась продолжительность сна за счет ис-



По оси абсцисс – варианты патологических изменений слизистой пищевода, по оси ординат – % пациентов.
* – $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Рисунок 2. Эндоскопическая динамика регрессии структурных изменений в слизистой оболочке пищевода на фоне лечения Санпразом в дозе 40 мг/сут у пациентов с ГЭРБ

чезновения ночных приступов удушья и кашля.

При лечении пациентов с НПВП-гастропатией уже на 2 день от начала терапии Санпразом 67% пациентов отметили уменьшение болей в эпигастральной области, а к 7 дню лечения жалобы данного характера были купированы у всех пациентов. Чувство дискомфорта и тяжесть в эпигастрии значительно уменьшились к 4 дню терапии.

При оценке результатов эндоскопического обследования было установлено, что через 4 недели лечения полное заживление эрозий в пищеводе отмечалось у 75% пациентов. Через 8 недель терапии у всех больных эрозивные дефекты в слизистой

пищевода не выявлялись. Кроме того, выраженность гиперемии слизистой пищевода значительно уменьшилась через 4 недели лечения, при этом у 77,8% больных к 8 неделе от начала терапии эндоскопических изменений не определялось (рис. 2).

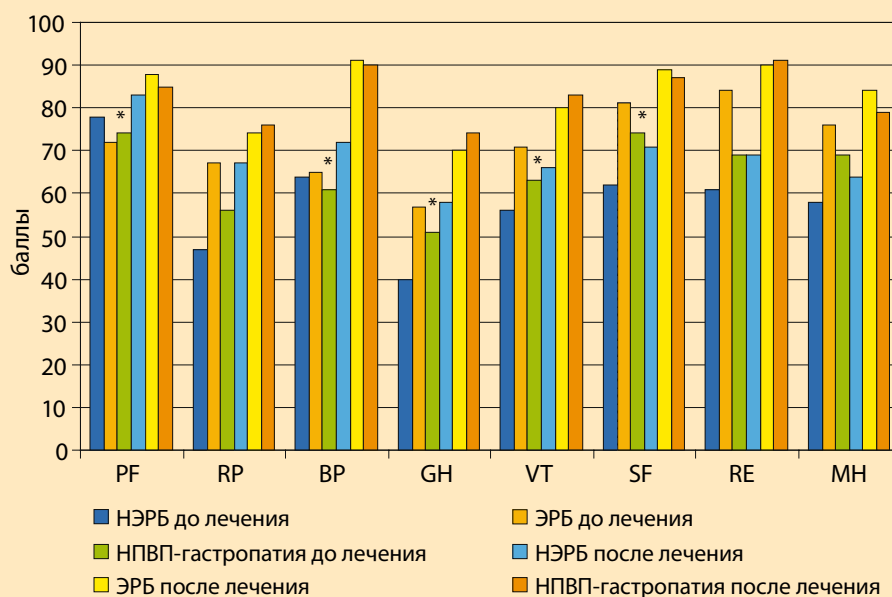
Данные ФГДС у пациентов с НПВП-гастропатией, принимавших Санпраз в дозе 40 мг/сут, распределились следующим образом. Заживление язв ДПК было достигнуто через 2 недели у 86% пациентов и через 3 недели – в 100% случаев. Клиническая эффективность Санпраза в терапии НПВП-гастропатии с локализацией эрозивно-язвенного дефекта в желудке также была достаточ-

ной и показала, что частота заживления повреждений слизистой желудка через 4 и 8 недель лечения составила 86,7 и 100% соответственно.

Данные суточного рН-мониторирования (табл. 1) выявили факт исходного повышения желудочной кислотности у большинства пациентов с ГЭРБ (среднесуточный интрагастральный рН – $2,27 \pm 0,46$), что совпадает с результатами ряда исследований (17), подтверждающих ведущую роль уровня секреции соляной кислоты париетальными клетками желудка в патогенезе ГЭРБ. Безусловно, эффективный контроль интрагастрального, а, следовательно, и интрапищеводного рН на уровне

Таблица 1. Влияние Санпраза на уровень интрагастрального и интрапищеводного рН

Показатели	До лечения	На 7-й день от начала лечения (доза 40 мг/сут)
Среднесуточный интрагастральный рН	$2,27 \pm 0,46$	$5,63 \pm 1,87$
% суточного времени с рН > 4 в желудке	$24,4 \pm 12,4$	$78,8 \pm 15,3$
% суточного времени с рН < 4 в пищеводе	$8,82 \pm 3,04$	$3,76 \pm 2,42$
Общее число рефлюксов за сутки	$82,5 \pm 34,3$	$21 \pm 11,7$



По оси абсцисс – шкалы качества жизни: PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – шкала боли; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психологическое функционирование. По оси ординат – баллы.
* – $p < 0,05$ – статистически достоверно.

Рисунок 3. Динамика показателей качества жизни SF-36 у больных ГЭРБ и НПВП-гастропатией на фоне лечения

4 и выше принципиально важен не только для ускорения восстановления структурных изменений слизистой оболочки пищевода, но и для быстрого и длительного купирования клинической симптоматики рефлюкс-эзофагита.

Динамика оценки суточного pH-мониторирования показала, что Санпраз обладает выраженным антисекреторным эффектом. Так, % суточного времени с $\text{pH} > 4$ ед. в желудке увеличился более чем вдвое, а % времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе уменьшился в среднем с 8,82 до 3,76. Общее число рефлюксов за сутки с 82,5 сократилось до 21.

Кроме того, как видно из данных таблицы 1, Санпраз оказывает опосредованное влияние и на количество гастроэзофагеальных рефлюксов в течение суток, уменьшая число последних более чем наполовину.

При анализе показателей качества жизни больных ГЭРБ, в зависимости от эндоскопической картины, отмечено статистиче-

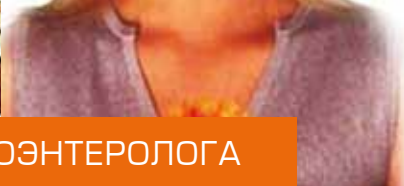
ски достоверное ($p < 0,05$) их снижение при НЭРБ по сравнению с ЭРБ по всем шкалам, кроме шкалы физического функционирования и шкалы боли (рис. 3). При этом у пациентов, страдающих НПВП-гастропатией, которые вынуждены длительно принимать препараты нестероидного противовоспалительного ряда, уровень качества жизни оказался выше, чем у больных с НЭРБ, но ниже по сравнению с ЭРБ. На фоне лечения дженериком пантопразола препаратом Санпраз отмечалась положительная динамика по всем показателям качества жизни у всех 3 групп пациентов, с наибольшей выраженностью по шкалам боли, жизнеспособности, социального и ролевого эмоционального функционирования, особенно у больных ЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией.

Более чем 15-летний опыт использования ИПП показал безопасность применения данных лекарственных препаратов. Вместе с тем, побочные эффекты приема

ИПП изредка встречаются и могут проявляться головной болью, диспептическими явлениями, абдоминальной болью, повышением печеночных трансаминаз. При этом по данным ряда исследований, наибольшее количество нежелательных явлений зарегистрировано в связи с приемом лансопризола и эзомепразола, наименьшее – пантопризола и рабепразола (6, 12). При оценке побочных эффектов при приеме ИПП Санпраз за время наблюдения нежелательных явлений отмечено не было.

Таким образом, наш ограниченный опыт применения антисекреторного препарата Санпраз у пациентов с ГЭРБ и НПВП-индуцированной гастропатией, безусловно, не претендующий на широкие экстраполяции и обобщения, тем не менее, продемонстрировал не только достаточно высокие клинические возможности препарата, но и его хорошую переносимость.

www.webmed.ru



Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация

Под термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) следует понимать комплекс симптомов и/или воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и осложнений, возникающих вследствие заброса в пищевод желудочного содержимого. Проявления заболевания могут быть как пищеводными, так и внепищеводными. Первые включают клинические синдромы: типичный симптомокомплекс рефлюкса и боли в грудной клетке, и синдромы с наличием повреждения слизистой оболочки пищевода: рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура, пищевод Баррета и аденокарцинома. Вторые включают несомненно связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом кашель, ларингит, астма, эрозии эмали зубов, и вероятно связанные с ГЭРБ: синусит, легочный фиброз, фарингит и отит.



Если применяется термин «неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (НЭРБ), то имеется в виду наличие типичного симптомокомплекса в отсутствие эндоскопических проявлений эзофагита или при наличии только катарального эзофагита.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь развивается вследствие:

- снижения функции антирефлюксного барьера;
- нарушения клиренса пищевода;
- повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин);
- повышения внутрибрюшного давления, в частности вследствие наличия избыточной массы тела и ожирения;
- нарушения опорожнения желудка;
- неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого.

Таким образом, ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе НЭРБ особую роль играют особенности слизистой оболочки пищевода.

Методы инструментальной диагностики ГЭРБ: эндоскопическое исследование, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода, 24-часовая рН-метрия, рентгенологическое исследование, манометрическое исследование, импедансометрия.



Рисунок 1. Исследование двигательной функции пищевода

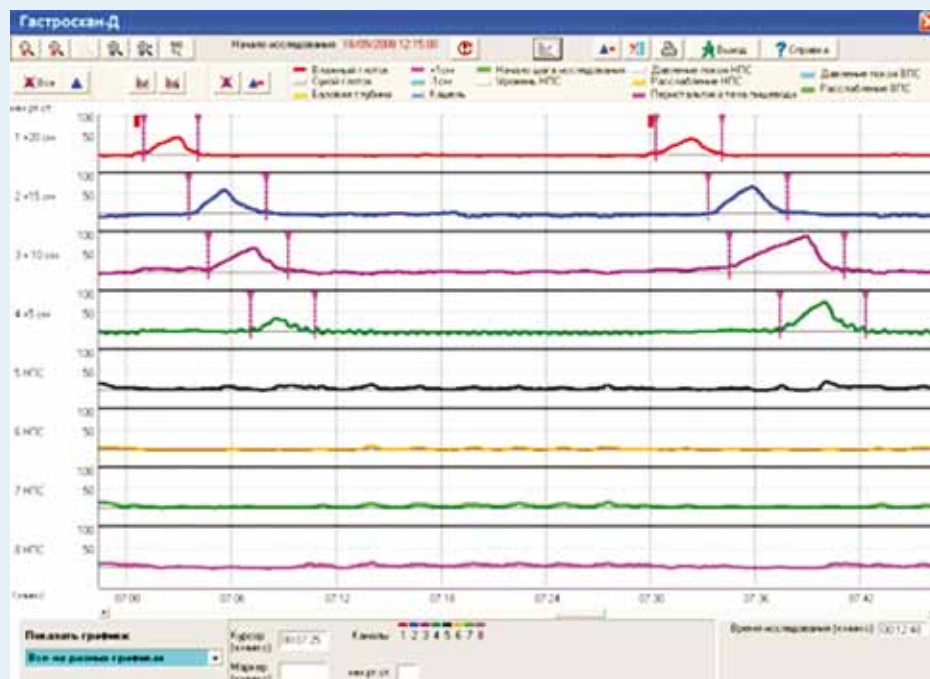


Рисунок 2. 24-часовая внутрипищеводная рН-метрия - «золотой стандарт» диагностики ГЭРБ и контроля эффективности ее лечения. Проведение манометрии и рН-метрии возможно с помощью приборов Гастроскан (Исток-Система)

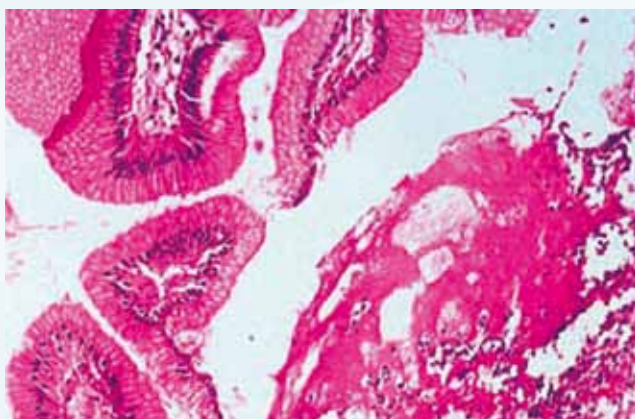
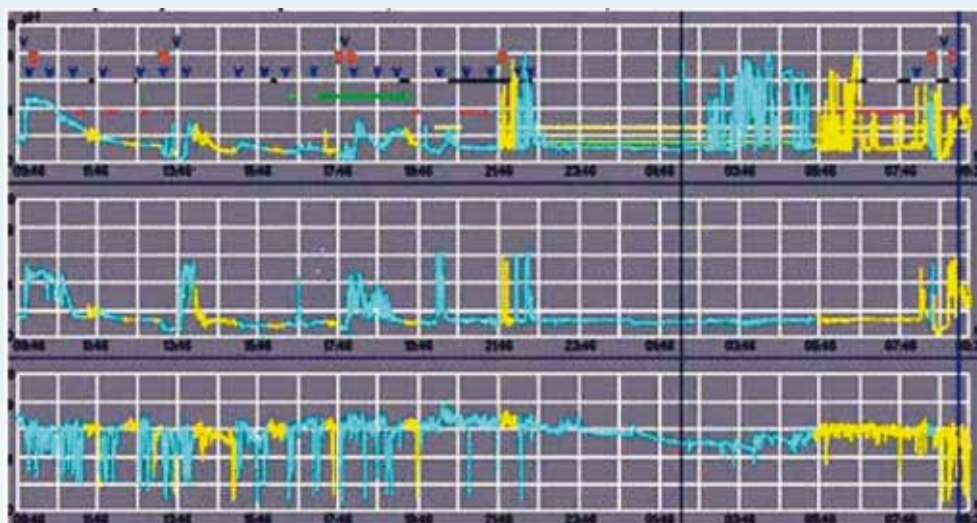


Рисунок 3. Эрозивно-язвенный эзофагит с желудочной метаплазией эпителия – пищевод Баррета. Окраска гематоксилином и эозином, хЮО. Эпителий пищевода замещен цилиндрическим эпителием, формирующим сосочковые разрастания, часть их некротизирована и инфильтрирована полиморфно-ядерными лейкоцитами

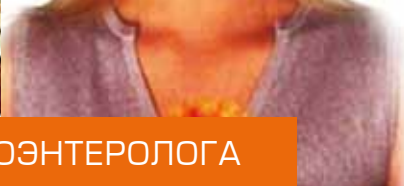


Рисунок 4. Эндоскопическая картина эрозивно-язвенного эзофагита и пищевода Баррета



Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь, необходимо снизить массу тела, если она избыточна, и прекратить курение.

Прокинетики приводят к восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, эффективно воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ: уменьшают количество переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают перистальтику пищевода и улучшают пищеводный клиренс (агонисты ГАМК, антагонисты МРГ). Прокинетики нового поколения итоприд (Ганатон) относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, он обладает двойным механизмом действия и нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. Итоприд назначается по 150 мг в сутки.

Антациды эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни. Антациды следует принимать часто (в зависимости от выраженности симптомов), обычно через 1,5-2 часа после еды и на ночь.

Алгинаты (Гевискон, Гевискон форте) представляют собой высокоэффективные средства с тройным действием: они связывают кислоту, пепсин и желчь, образуют на поверхности желудочного содержимого «плот», блокирующий рефлюкс, и формируют защитную пленку на слизистой пищевода. Назначаются по 10-20 мл после еды и перед сном.

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ необходимо назначение антисекреторных препаратов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается и они исчезают (при назначении ИПП в полной дозе: рабепразола в дозе 20 мг или пантопразола (Нольпаза) или омепразола или эзомепразола в дозе 40 мг или лансопразол в дозе 60 мг). Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений.

- Наиболее эффективное медикаментозное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – это **сочетание ингибиторов протонной помпы, прокинетики, алгинатов** и/или антацидов.
- Основной курс лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составляет 8 недель.
- При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни назначают ИПП в полной дозе. При лечении НЭРБ возможно уменьшение дозы ИПП.
- Курс поддерживающего лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составляет 16-24 недели. В некоторых случаях поддерживающее лечение проводят до 52 недель и более.
- Для выбора дозы ИПП при поддерживающем лечении имеют значение предшествующая стадия эрозивного эзофагита, время, в течение которого pH в пищеводе < 4, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, индекс массы тела, курение больного, а также выполнение рекомендаций врача пациентом.
- При лечении эзофагита, развившегося вследствие смешанного (кислотного и желчного) рефлюкса, к комбинации ИПП и прокинетики необходимо добавлять большие дозы обволакивающих препаратов, алгинатов.
- Антирефлюксное хирургическое (эндоскопическое) лечение показано при осложненном течении заболевания, а также при доказанной неэффективности медикаментозной терапии.
- Активное диспансерное наблюдение больных пищеводом Баррета необходимо и обосновано наличием возможности предупреждения аденокарциномы пищевода путем ранней диагностики дисплазии эпителия, потенциально излечимого предракового состояния.
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ИПП – ингибиторы протонной помпы; МРГ – метаболиты рецепторы глутамата; НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь.



Новые стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний *

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и / или развитием осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространённым осложнением - рефлюкс-эзофагит.

Методы диагностики ГЭРБ

- Клинический. Наиболее распространён классический рефлюксный синдром (эндоскопически негативная форма ГЭРБ), проявляющийся исключительно симптомами (наличие изжоги и/или регургитации, беспокоящих больного). Диагноз ставится клинически и базируется на верификации и оценке жалоб больного, поэтому важна одинаковая трактовка симптомов врачом и больным. Изжога – чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лёжа или при наклонах туловища вперёд, сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твёрдых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения (национальное определение изжоги, одобрено VII съездом НОГР, 2007 год. Под регургитацией следует понимать попадание содержимого в ротовую полость или нижнюю часть глотки (Монреальское определение, 2005 год.)
- Терапевтический тест с одним из ингибиторов протонной помпы в стандартных дозировках в течение 5-10 дней.

- Эндоскопическое исследование позволяет выявить и оценить изменения в дистальном отделе пищевода, прежде всего рефлюкс-эзофагит. При подозрении на метаплазию пищевода (пищевод Баррета) и злокачественное поражение проводятся множественная биопсия и морфологическое исследование.
- Суточный рефлюкс – мониторинг пищевода (рН-мониторинг, комбинированный многоканальный импеданс – рН-мониторинг) для выявления и количественной оценки патологического гастроэзофагеального рефлюкса, определения его связи с симптомами болезни, а также для оценки эффективности терапии. Суточный рН-мониторинг позволяет выявить патологический кислый рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$). Импеданс – рН-мониторинг наряду с кислыми даёт возможность выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы.
- Манометрия пищевода – для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабления нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода. Манометрия помогает правильно расположить зонд при рН-мониторинге пищевода (на 5 см выше проксимального края нижнего пищеводного сфинктера).
- По показаниям проводится рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта: для диагностики и дифференциальной диагностики пептических язв и/или пептической стриктуры пищевода.
- По показаниям – оценка нарушений эвакуаторной функции желудка (электрогастрография и другие методы).
- При выявлении внепищеводных синдромов и при определении показаний к хирургическому лечению ГЭРБ – консультации специалистов (кардиолог, пульмонолог, лор, стоматолог, психиатр и др.).

www.helicobacter.ru

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЭРБ

Согласно международному научно обоснованному соглашению (Монреаль, 2005).

Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода)	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс – эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Баррета 4. Аденокарцинома	1. Кашель рефлюксной природы 2. Ларингит рефлюксной природы 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз лёгких 4. Рецидивирующий средний отит

*(ЧЕТВЁРТОЕ МОСКОВСКОЕ СОГЛАШЕНИЕ) ПРИНЯТЫ Х СЪЕЗДОМ НОГР 5 МАРТА 2010 ГОДА



Обволакивающие препараты в терапии некоторых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта



Васильев Ю.В.
ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

Обволакивающие средства (препараты) – лекарственные вещества [6], образующие с водой коллоидные растворы, которые защищают первичные окончания слизистых оболочек и кожи от действия раздражающих веществ и затрудняют их всасывание. В настоящее время к этим препаратам относят и лекарственные вещества, растворяющиеся в некоторых неоднородных по составу растворах (например, в желудочном соке). Пока еще точно неизвестно, какие именно лекарственные (медикаментозные) препараты, обладающие обволакивающим действием, и когда стали впервые применяться при лечении больных (по-видимому, вначале в качестве наружных средств, а позднее – и *per os* для лечения заболеваний, поражающих слизистую оболочку пищевода, желудка и кишечника).

В настоящее время в практике лечения больных, страдающих различными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, чаще всего используются невсасывающиеся антацидные препараты, сульфат и висмута калия дицитрат, которые наряду с обволакивающим «целебным» действием оказывают и другие положительные «лечебные» эффекты (см. ниже).

Общие сведения об антацидных препаратах

Эффективность наступления быстрого лечебного эффекта, прежде всего в устранении (снижение интенсивности) изжоги (жжения) и боли за грудиной и/или в подложечной области после приема больными антацидных препаратов *per os*, давно привлекают

внимание различных исследователей. Полагают, что антацидные препараты известны уже более 100 лет. Из-за нежелательных побочных эффектов, недостаточного буферного действия некоторые из первых антацидных препаратов в настоящее время потеряли свое практическое значение. Однако в последнее время, в связи с появлением новых эффективных антацидных препаратов, способных не только нейтрализовать кислоту, выделенную париетальными клетками слизистой оболочки желудка, но и обладающих другим положительным «лечебным» действием, а также минимальными побочными эффектами, появление которых возможно лишь при длительном применении современных антацидных препаратов, отмечается переоценка их роли в терапии многих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

Это прежде всего относится к группе так называемых «невсасывающихся» антацидных препаратов (гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния и некоторые другие), первичное действие которых – обволакивающее и адсорбирующее воздействие на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта с последующей нейтрализацией соляной кислоты [2]. В отличие от всасывающихся антацидных препаратов *невсасывающиеся антацидные препараты оказывают более продолжительный эффект*, не нарушают кислотно-щелочного равновесия и не приводят к повышению рН желудочного содержимого выше нейтрального значения, не вызывая так называемого синдрома «кислотного рикошета».

При оценке эффективности антацидных препаратов обычно учитывают их кислотонейтрализующую активность и продолжительность действия. Известно, что антацидные обволакивающие препараты вы-



зывают стойкий кислотонейтрализующий эффект благодаря своей способности адсорбироваться на слизистой оболочке желудка, позволяющий им проявлять буферные свойства на уровне 2,4 pH. Под кислотонейтрализующей активностью (способностью) антацидных препаратов обычно понимают количество водородных ионов, которое может быть нейтрализовано определенным количеством препарата, или количество конкретного антацидного препарата в граммах или ммоль/л, необходимое для достижения уровня pH 50 мл 0,1N раствора соляной кислоты до 3,5.

Среди невсасывающихся антацидных препаратов наиболее часто в лечении больных в России используются **Алмагель Нео**, ритоцид, тальцид и некоторые другие. Большинство современных антацидных препаратов – комбинированные лекарственные препараты, содержащие в своем составе алюминий (наряду с другими ингредиентами), обладают обволакивающим и адсорбирующим свойствами при воздействии на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, нейтрализуют соляную кислоту, повышают защитные свойства слизистой оболочки (благодаря их цитопротективному действию, связанному со стимуляцией синтеза простагландинов), обладают также способностью связывания желчных кислот, воздействия на эпителиальный фактора роста и фиксирования его в области язв, местно стимулируя репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез, уменьшая риск повреждения эпителия капилляров от повреждающего действия так называемых «ульцерогенных» факторов. Алюминий-содержащие препараты ухудшают условия для существования *Helicobacter pylori* (HP) в слизистой оболочке желудка, уменьшая ее уреазную активность.

Один из антацидных препаратов, в последнее время все больше привлекающий внимание врачей и исследователей – **Алмагель Нео**. Это невсасывающийся водорастворимый сбалансированный антацидный препарат, содержащий в своем составе оптимальное количество гидроксида алюминия и магния, обеспечивающих оптимальную кислотонейтрализующую способность препарата. Наличие в составе Алмагеля Нео симетикона (поверхностно-активного вещества, снижающего внешнее напряжение газовых пузырьков) способствует естественному выделению кишечных газов и их всасыванию, что в определенной степени предотвращает появление задержки стула (запоров) и метеоризма, уменьшает вероятность появления отрыжки, позволяет эффективно использовать его в лечении больных с целью устранения боли за грудиной и в эпигастриальной области, дискомфорта, включая изжогу и метеоризм, в достаточно короткие сроки. Наличие в составе Ал-

магеля Нео сорбита позволяет использовать этот препарат в лечении больных, у которых имеется и сахарный диабет. Обычные дозировки назначения этого препарата больным: внутрь для взрослых один пакетик или две дозировочные ложки 4 раза в день через час после приема пищи и на ночь; детям старше 10 лет дозировку препарата определяет лечащий врач (с учетом массы тела и состояния ребенка).

Основные показания для применения Алмагеля Нео:

- 1) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2) острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка;
- 3) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в эндоскопически «негативной» и в «позитивных» стадиях;
- 4) неязвенная (функциональная) диспепсия при язвенноподобном и рефлюксноподобном вариантах; по некоторым данным, и синдром раздраженного кишечника при лечении больных, у которых преобладает болевой синдром и метеоризм;
- 5) нестероидная гастропатия, в том числе и при наличии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта;
- 6) устранение симптомов, обычно объединяемых в единый термин «дискомфорт», возникающих у части людей после погрешностей в диете, чрезмерного употребления алкоголя, курения т.п.

Антацидные препараты в терапии кислотозависимых заболеваний

Обычно к группе кислотозависимых заболеваний относят большую группу заболеваний, независимо от того, является ли фактор кислотной агрессии центральным или лишь дополнительным значительным фактором в возникновении и прогрессировании этих заболеваний. В настоящее время среди больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, наиболее часто в практике работы врача встречаются больные, страдающие язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), неязвенной (функциональной) диспепсией (НФД), панкреатитом, реже – синдромом Золлингера-Эллисона. Среди возможных факторов агрессии при этих заболеваниях значительное место отводится соляной кислоте, желчным кислотам и панкреатическим ферментам.

Несмотря на внедрение в практику лечения больных H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонного насоса, **антацидные препараты не потеряли своего значения в лечении больных**. Собственный опыт многолетнего применения антацидных препаратов (в том



числе и невсасывающихся антацидных препаратов) в лечении больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями, показал следующее:

1) антацидные препараты можно применять в качестве монотерапии (в стандартных дозировках) с положительным эффектом на ранних (начальных) стадиях указанных выше кислотозависимых заболеваний;

2) в качестве «курсовой» дополнительной терапии в сочетании с H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов и/или прокинетиками;

3) в качестве симптоматических средств для устранения (снижения интенсивности) изжоги и боли за грудиной и/или в эпигастральной области как в период лечения больных, сочетая их использование с другими препаратами, так и в период ремиссии (в качестве терапии «по требованию»);

4) в период скрининговой фазы (до начала предполагаемого лечения) при отборе больных для проведения раздоминированных исследований по изучению эффективности и безопасности каких-либо лекарственных препаратов (для лечения так называемых «гастроэнтерологических» больных) или схем их применения, в том числе прокинетиков, H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонного насоса (как правило, прием антацидных препаратов в случае необходимости допускается в период скрининговой фазы до начала лечения больных, согласно Протоколам этих исследований), а также непосредственно во время проведения таких исследований в качестве неотложной терапии;

5) в виде монотерапии при любых стадиях кислотозависимых заболеваний при резистентности больных к ингибиторам протонного насоса и к H_2 -блокаторам гистаминовых рецепторов, что возможно, соответственно в 10% и 20% случаев; 6) в качестве средств, используемых при проведении дифференциальной диагностики между сердечными и несердечными болями, возникающими за грудиной, между болями в эпигастральной области, ассоциированными с язвенной болезнью и с так называемыми «билиарными» болями.

Сам по себе положительный эффект антацидных препаратов при лечении больных в устранении (снижение интенсивности) изжоги (жжения) и/или боли за грудиной и в подложечной области имеет и определенное диагностическое значение: свидетельствует о возможном наличии у больных одного из кислотозависимых заболеваний.

Эффективность антацидных препаратов известна достаточно давно. Еще на симпозиуме «Антацидная терапия сегодня» (Antacid Therapy Today), проведенном в Стокгольме (Швеция) 18 июня 1982 года, были представлены сообщения о возможности успешного предотвращения и лечения больных с

гастроинтестинальными кровотечениями [8], рефлюкс-гастритом [8], язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [8], язвенной болезнью с локализацией язв в препилорическом отделе желудка [8]. В частности, было показано, что комбинация высоких доз антацидных препаратов в сочетании с антихолинергическими препаратами в лечении больных с препилорическими язвами желудка более эффективна, чем лечение больных H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов или плацебо [8], соответственно 92%, 82% и 17% случаев; результаты 4 и 6-недельного лечения антацидными препаратами больных с дуоденальными язвами оказались почти одинаковыми по сравнению с лечением больных H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов (соответственно 63% и 65% случаев; 72% и 84% случаев); не было различий в частоте рецидивов язв в обеих группах больных [8].

Целесообразность применения антацидных препаратов в терапии язвенной болезни возросла в последнее время в связи с тем, что стало достаточно ясным – возможность наличия язвенной болезни, не только ассоциированной с НР, но и язвенной болезни, не ассоциированной с НР, которая встречается в 8-30% случаев (чаще наблюдается у детей и подростков). При лечении таких больных отсутствует необходимость проведения антихеликобактерной терапии. Однако в терапии язвенной болезни, ассоциированной с НР, после отмены антибиотков (проведения собственно антихеликобактерной терапии в течение 7-14 дней) **антацидные препараты можно успешно использовать в лечении больных и в виде монотерапии для «закрепления» результатов лечения.**

Опыт лечения больных ГЭРБ, как показали наши наблюдения, показал, что у некоторых больных, нуждающихся в длительном лечении ингибиторами протонного насоса, появляется резистентность даже к современным ингибиторам протонного насоса. Больные замечают, что даже высокие дозы этих препаратов «стали меньше помогать им в устранении болей и/или изжоги (жжения)» за грудиной и в эпигастральной области. У значительной части больных появляется более или менее выраженный метеоризм, значительно ухудшающий качество их жизни. H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов при лечении именно таких больных (до лечения этих больных ингибиторами протонного насоса или после них) оказывались менее эффективными, что вынуждало значительно увеличивать дозировку H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов, превышающую стандартную. Мы обратили внимание и на другой факт: по данным эзофагогастродуоденоскопий (ЭГДС) у таких больных в этот период не было эрозий, пептических язв и признаков пищевода Барретта, в том числе и по материалам гистологического исследования прицельных эзофагобиопсий. Лишь в



терминальном отделе пищевода можно было отметить небольшую отечность и незначительную (нередко лишь очаговую) гиперемию слизистой оболочки и/или более или менее выраженный тонкий белесоватый налет (в анамнезе, по данным ЭГДС, до лечения их ингибиторами протонного насоса, у больных был типичный эрозивный рефлюкс-эзофагит с типичными клиническими проявлениями ГЭРБ). Лечение этих больных невсасывающимися антацидными препаратами в стандартных дозировках позволило улучшить субъективное состояние этих больных. **Особенно полезным оказалось лечение Алмагелем Нео** больных, у которых наряду с основными клиническими симптомами ГЭРБ отмечался метеоризм. Уже через 2 недели лечения наблюдалось улучшение субъективного состояния больных.

Целесообразность использования H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса в терапии обострений хронического панкреатита достаточно известна [1,4]. Известен и другой факт – эти препараты действуют более эффективно при лечении больных с повышенной и нормальной кислотообразующей функцией желудка. Однако у большинства больных ГЭРБ имеется нормальный или даже сниженный уровень кислотообразования в желудке. Известен и другой факт [7] – от 10% до 20% больных ГЭРБ остаются частично или полностью резистентными к терапии. Невольно возникает вопрос – какой именно терапии?

Очевидно, что не только кислота, а также частота ее поступления с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод играют роль в возникновении и прогрессировании рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ, а также у больных хроническим панкреатитом, у которых также возможна ГЭРБ как в стадии рефлюкс-эзофагита, так и чаще в эндоскопически «негативной» стадии (в качестве сопутствующего заболевания). Невольно возникает и другой вопрос. Почему же ингибиторы протонного насоса, H_2 -блокаторы гистаминовых рецепторов оказывают положительный эффект при лечении большинства больных, страдающих ГЭРБ или хроническим панкреатитом? Действительно, у большинства больных агрессивное воздействие соляной кислоты приводит к появлению и прогрессированию ГЭРБ, и лечение большей части больных лишь ингибиторами протонного насоса или H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов оказывается вполне успешным.

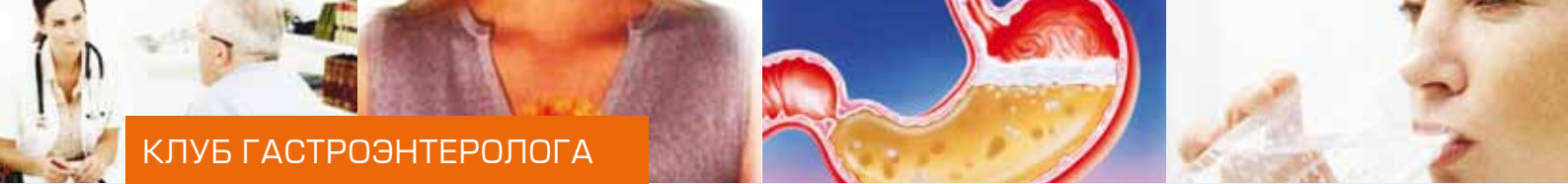
Однако в возникновении и прогрессировании ГЭРБ, как известно [5], имеют значение, кроме кислоты, желчные кислоты и панкреатические ферменты, особенно трипсин. Очевидно, этим можно объяснить отсутствие значительного эффекта в улучшении состояния некоторых больных даже при длительном, казалось бы, адекват-

ном лечении этих больных ГЭРБ.

Ингибирование секреции соляной кислоты приводит не только к уменьшению интенсивности (ингибированию) секреторной функции желудка, но и к ингибированию внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что, в свою очередь, позволяет уменьшить воздействие панкреатического секрета на слизистую оболочку пищевода [3]. Однако роль желчных кислот в качестве патологического фактора возникновения и прогрессирования поражения пищевода при ГЭРБ у многих больных все еще остается. Поэтому вполне оправдано, по нашим наблюдениям, в подобных случаях применение ингибиторов протонного насоса или H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов в сочетании с использованием невсасывающихся антацидных препаратов, позволяющих адсорбировать желчь, более или менее периодически поступающую из двенадцатиперстной кишки вначале в желудок, а затем и в пищевод. Такое сочетание указанных выше препаратов позволяет уменьшить дозировки H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов или ингибиторов протонного насоса до одного раза в день и, соответственно, улучшить состояние больных. Необходимо лишь соблюдать 3-3,5 часовой интервал между приемом больными препаратов, ингибирующих кислотообразование в желудке, и антацидных препаратов.

Очевидно, что сочетанное использование ингибиторов протонного насоса или H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов с невсасывающимися антацидными препаратами вполне оправдано и при лечении больных с сохраненной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы, в том числе и при лечении больных хроническим панкреатитом, у которых имеется ГЭРБ. **При наличии метеоризма из антацидных препаратов наиболее целесообразно использовать Алмагель Нео.**

Известно, что хронический гастрит, по современным представлениям, рассматривается прежде всего в качестве морфологического диагноза; НФД возможна как у больных с наличием хронического гастрита, так и при его отсутствии. При лечении больных с НФД, которых беспокоят боли и/или изжога, невсасывающиеся антацидные препараты особенно целесообразно использовать при язвенноподобном варианте или рефлюксноподобном вариантах этого функционального заболевания, в необходимых случаях сочетая их с H_2 -блокаторами гистаминовых рецепторов и/или с прокинетиками (при наличии симптомов диспепсии, обычно ассоциируемых с ухудшением опорожнения желудка), а также с антацидными препаратами (при наличии симптомов, связанных с повышенной гиперчувствительностью желудка к растяжению).



Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога



Минушкин О.Н.

Кафедра гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»
Управления делами Президента РФ, г. Москва

В настоящее время происходит качественный пересмотр многих устоявшихся представлений о кислотозависимых заболеваниях, их лечении и профилактике обострений. Авторы обзорных статей, посвященных этим вопросам, об антацидах либо упоминают вскользь, либо не упоминают вовсе, и это понятно. Когда тенденция к спонтанному заживлению пептических язв была недостаточно известна, антацидные препараты считались надежным терапевтическим средством при язве, поскольку практический опыт показывал, что они снимают боль и способствуют заживлению язвы. С накоплением знаний о сильной тенденции язв к спонтанному заживлению и недостаточной способности антацидных препаратов связывать соляную кислоту эти препараты перевели в класс «логических плацебо», и тогда же был сделан вывод, что вызванные антацидными препаратами кратковременные изменения показателя pH в желудке не в состоянии содействовать заживлению язвы и что наблюдаемое заживление следует приписывать исключительно спонтанному процессу.

Однако первые контролируемые исследования по действию антацидных препаратов на заживление язвы, проведенные в США (1977 г.), показали, что **пептическая язва при применении антацидных средств заживает быстрее, чем при плацебо** (так, язвы двенадцатиперстной кишки после 4-недельного лечения антацидными препаратами зажили в 78% случаев, по сравнению с плацебо – 45% заживление – Peterson W. Letal, 1977; а язвы желудка в 89% случаев по сравнению с 52% плацебо – Littman A. et al., 1977). Таким образом, было получено доказательство, что антацидные препараты никоим образом не являются лишь «логичными плацебо» – это лекарственные средства для лечения язвенной болезни с доказанной эффективностью. В последующие годы эти данные неоднократно воспроизводились как по отношению к язве двенадцатиперстной кишки, так и желудка. Был доказан также болеутоляющий эффект антацидов и приблизительно одинаковая эффективность антацидов и блокаторов H₂ –рецепторов гистамина. Следующим вопросом, который решали исследователи – какова должна быть доза антацидного средства, должна ли она связывать всю соляную кислоту, которая вырабатывается желудком, оказалось, что она должна составить десятую часть от той дозы, которая необходима, чтобы нейтрализовать всю соляную кислоту (т.е. от 90 до 120 ммоль в сутки) для того, чтобы язва зарубцевалась (Berndt H., 1985). Из серии этих работ стало ясно, что антацидные препараты оказывают свое действие не только через связывание соляной кислоты (Arend R., Roesch W., 1993).

В последующие годы было установлено, что антацидные препараты:

- **адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин** (участвующие в повреждении слизистой желудка и пищевода);
- **обладают протективным эффектом**, связанным со стимуляцией синтеза простагландинов (а потому имеют приоритетное использование в случаях, где патогенез язвы или повреждения слизистой связан с ослаблением защитных свойств слизистой);
- **обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста** и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым локальные репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез. Этим самым дается возможность полноценного восстановления слизистой в функциональном отношении, что должно привести к удлинению периода ремиссии. Таким образом, только перечисление фармакологических эффектов антацидных препаратов показывает очень широкий спектр их действия, что заметно отличает их среди прочих противоязвенных препаратов.

В настоящее время к кислотозависимым заболеваниям относят не только те, при которых соляная кислота выступает как реализующий фактор, но и заболевания, при которых соляная кислота поддерживает течение (прогрессирование) болезни и в лечении которых без блокаторов секреции (или связывания кислоты) обойтись нельзя. Все кислотозависимые заболевания условно можно разделить на три группы:

I группа – классические:

- язвенная болезнь желудка;



- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- синдром Золлингера–Эллисона;
- язва при гипертиреозе.

II группа – опосредованные:

- острый (обострение хронического) панкреатит;
- рефлюкс–гастрит;
- НПВП–гастропатия.

III группа – рефлексорные:

- кишечные расстройства (обусловленные гиперпродукцией соляной кислоты);
- билиарная дисфункция (формируется при попадании кислого содержимого в луковицу двенадцатиперстной кишки) и др.

В лечении этих заболеваний основное или заметное влияние имеет блокада продукции соляной кислоты. В целом представление о кислотозависимых заболеваниях начало формироваться более 100 лет назад, тогда же были открыты и основные стимуляторы и структуры, через которые осуществлялась желудочная секреция. Однако первые препараты, эффективно блокирующие желудочную секрецию, появились около 50 лет назад, а наиболее эффективные средства, блокирующие «протонную помпу» – только в последние годы. Сравнительно недавно удалось также уточнить роль *Helicobacter pylori* в генезе язвенной болезни. В связи с этим изменилась и тактика лечения этого заболевания. Было принято решение о **проведении эрадикационного лечения** – сначала Американской гастроэнтерологической ассоциацией в 1994 году, затем Европейской (Маастрихт I, 1996 г.) и Российской (1997 г.). Европейская ассоциация в 2000 году (Маастрихт II) провела коррекцию рекомендаций. Таким образом, на сегодняшний день в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания **медикаментозное лечение базируется на двух основных подходах:**

1. Эрадикационной медикаментозной терапии в случае обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* (Hр).
2. Эффективном подавлении желудочной кислотной продукции современными антисекреторными препаратами. Следует отметить, что причинная связь язвенной болезни и Hр (более 90%) поначалу казалась очень тесной.

Результаты последних широкомасштабных исследований в разных странах мира показали, что на долю язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией Hр, приходится 70–80% дуоденальных язв и более 50–60% язв желудка. Это вновь позволяет говорить о многофакторности патогенетических механизмов повреждения желудочно–кишечного тракта, а комплексную терапию рассматривать как основу лечения этих повреждений. Согласно современным представлениям о патогенезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки они являются результатом дисбаланса факторов агрессии и защиты, независимо от того, связан ли дисбаланс с повышенной секрецией или со сниженной резистентностью слизистой. В настоящее время доказано, что рубцевание язвы происходит во всех случаях, когда удастся поддерживать показатели внутрижелудочного pH > 3 в течение 18 часов на протяжении суток. Перечень препаратов, применяемых в настоящее время для базисной (т.е. направленной на подавление кислотно–пептической агрессии) терапии язвенной болезни,

представлен четырьмя группами лекарственных средств: блокаторами H₂–рецепторов гистамина, блокаторами протонной помпы, антихолинэргическими средствами и антацидными препаратами.

Эти препараты различаются между собой по силе и продолжительности действия, направленного на повышение внутрижелудочного pH, однако поскольку уровень кислотопродукции у разных больных неодинаков, они нуждаются в разной степени подавления кислотной продукции. При выборе того или иного лекарственного средства для лечения язвенных поражений необходимо учитывать не только интенсивность кислотообразования, но и стадию течения язвы. В настоящее время выделяют **четыре стадии язвы:**

первая – продолжительностью 48–72 часа, характеризуется прорывом «защитного барьера» на ограниченном участке слизистой оболочки и формированием здесь язвенного дефекта под воздействием агрессивных факторов желудочного сока, с распространением дефекта в глубину и в стороны;

вторая стадия носит название стадии «быстрой регенерации» и продолжается около двух недель. Эта стадия начинается с восстановления равновесия между факторами агрессии и защиты, которую берет на себя иммунная система. Морфологически эта стадия характеризуется наличием некротических масс, выполняющих дефект, поврежденными сосудами, выраженным отеком слизистой в околоязвенной зоне с лимфо– и капилляростазом. В зону повреждения привлекаются макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки. Основными биологически активными факторами, действующими на этой стадии, являются факторы роста. Язва очищается от продуктов распада, начинаются интенсивные процессы коллагенообразования и регенерации эпителия, эндотелия и других клеточных структур. Эти процессы требуют значительных энергетических затрат, о чем свидетельствует интенсивный синтез ДНК, фиксируемый уже через 12 часов после формирования язвы.

На третьей стадии (медленной регенерации или позднего заживления), длящейся 3–4 недели, возрастает активность иммунной системы, продолжают действовать факторы роста, ферментно–гормональные факторы, под воздействием которых завершается эпителизация язвы, реконструкция микроциркуляции, начинается дифференциация клеток и их функциональное «созревание».

В четвертой стадии, длительность которой трудно установить, продолжается, а иногда и заканчивается восстановление функциональной активности слизистой оболочки. От полноты этих процессов зависит продолжительность и стойкость ремиссии (редко–, часто–, непрерывно рецидивирующий типы течения язвы или выздоровление). Выделение стадий течения язвы является важным достижением последнего времени, показавшим, что ulcerogenesis является стандартным для всех язв, а заживление язвы идет по своим законам, мало или вовсе не зависящим от патогенеза.

Если говорить о **месте антацидных препаратов** в терапии язвы, то они могут использоваться:

- в виде базисного препарата при невысокой агрессивности желудочного сока;



Таблица 1. Состав антацидных средств в лекарственной форме препаратов «Алмагель» и «Алмагель-Нео»

препарат	Алмагель-Нео		Алмагель	
	5 мл	10 мл	5 мл	10 мл
$Al(OH)_3$	340	680	300	600
$Mg(OH)_2$	395	790	100	200
AVMg	0,9	0,9	3	3
Симетикон	36	72	-	-

- во второй и третьей стадии язвы при недостаточной интенсивности рубцевания язвы (как средство, стимулирующее процессы регенерации в связи с фиксацией фактора роста);
- в четвертой стадии язвы для полноты функционального восстановления слизистой;
- в период отмены блокаторов секреции для предотвращения феномена «рикошета».

Во вторую группу заболеваний, обусловленных агрессивными свойствами желудочного и дуоденального содержимого, входят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), морфологическую сущность которой составляют дегенеративные изменения пищевода, связанные с забросом и длительной экспозицией в нем желудочного, а в случае резецированного желудка – и дуоденального содержимого. Определенное значение имеют: увеличение объема желудочного содержимого за счет гиперсекреции и замедленного опорожнения желудка, увеличение в нем концентрации соляной кислоты, желчных кислот, а также повышение внутрибрюшного давления. На сегодняшний день в лечении ГЭРБ предполагается использование ингибиторов протонной помпы до получения клинко-эндоскопической ремиссии, а затем переход на поддерживающие дозы, которые больной должен получать непрерывно долго. При этом в зависимости от экономических возможностей больной может остановиться на блокаторах секреции или на антацидных препаратах. При этом **препаратами выбора из антацидов являются содержащие алгиновую кислоту**, которая держит препарат на поверхности содержимого желудка и с каждым рефлюксом забрасывается в пищевод. Кроме этого, современные невсасывающиеся антациды обладают способностью связывать желчные кислоты, поэтому в условиях «щелочного» рефлюкса они патогенетически обоснованы.

Традиционно все антациды делят на всасывающиеся и невсасывающиеся. К **всасывающимся антацидам** относятся:

- натрия гидрокарбонат (сода – $NaHCO_3$);
 - магнезия окись (жженая магнезия);
 - магнезия карбонат основной – смесь $Mg(OH)_2$, $4MgCO_3$, H_2O ;
 - кальция карбонат основной – $CaCO_3$;
 - смесь Бурже (серноокислый Na, фосфорноокислый Na, бикарбонат Na);
 - смесь Ренни (кальция карбонат + магнезия карбонат);
 - смесь Тамс (кальция карбонат + магнезия карбонат).
- Они нейтрализуют соляную кислоту, но их действие весьма непродолжительно – всасываясь, они могут

существенно влиять на обмен электролитов. Часть из них обладает феноменом «рикошета», т.е. стимулирует желудочную секрецию, поэтому их использование должно носить симптоматический характер (до купирования симптома), обычно это один, два приема или короткий отрезок времени (дни), когда их возможные побочные эффекты не развиваются.

Так, мы совместно с акушерами изучили эффективность смеси Ренни у беременных женщин для купирования изжоги. Препарат оказался достаточно эффективным, при этом обмен кальция оказался весьма стабильным. **Невсасывающиеся антациды** обладают большей буферной (нейтрализующей) емкостью. Продолжительность их действия достигает 2,5–3-х часов.

Они подразделяются на три группы:

1. Алюминиевая соль фосфорной кислоты.
2. Алюминиево-магниево-антациды (**Алмагель Нео, Алмагель**).
3. Алюминиево-магниево-препараты с добавлением алгината.

Препараты третьей группы весьма активно используются при различных клинических формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Исходя из современных представлений о ГЭРБ они с успехом и на протяжении длительного времени могут быть эффективными в негативную фазу болезни (как в схемах – «по требованию», так и в постоянном варианте). После открытия всех клинко-фармакологических эффектов антацидов вновь усилился интерес к антацидным препаратам. Появились работы (О.Н. Минушкин и соавт., 1996, 1998, 2001, 2002, 2003, 2004 гг.; А.А. Шептулин и соавт., 1996, Е.С. Рысс, Э.Э. Звартау, 1998; В.Т. Ивашкин и соавт., 2002; А.В. Охлобыстин, 2002; Ю.В. Васильев 2002, 2003 и др.), в которых вновь делается попытка определить место антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. Еще в 1990 году Тутгат и соавт., проанализировав результаты лечения ГЭРБ, предложили использовать антациды в лечении I–II степени болезни в виде монотерапии. Другие стадии болезни требуют иного подхода, и, как правило, комплексного воздействия. В обзоре (О.Н. Минушкин и соавт., 1998) проанализирована эффективность лечения 206 больных ГЭРБ разного возраста и разных степеней поражения. Подтверждена эффективность монотерапии на ранних стадиях болезни, особенно у больных пожилого, старческого возраста и у детей. В этих ситуациях антацидам следует отдавать предпочтение. В ряде работ эффективность антацидов сравнивалась с эффективностью блокаторов H_2 -рецепторов гистамина как по купированию клинических проявлений, так и по дина-



мике морфо-эндоскопического субстрата, что мы связали с протективным эффектом действия. Если говорить о язвенной болезни, то в случаях, когда заболевание ассоциировано с *Helicobacter pylori* лечение должно начинаться с эрадикации Нр, а в дальнейшем должна быть продолжена терапия блокаторами секреции до рубцевания язвы, а затем может быть продолжена антацидами для предотвращения синдрома «рикошета» или они могут быть добавлены к лечению, если процесс рубцевания замедляется или язва оказывается резистентной к лечению.

Если язва не ассоциирована с Нр, то **антациды могут быть использованы в виде монотерапии** (когда речь идет о небольших (до 8 мм) дуоденальных язвах, у больных с коротким язвенным анамнезом) или **в составе комбинированной терапии**, когда протективный эффект необходим. Особо показано введение антацидов в комплекс лечения у больных с длительно незаживающими язвами (используя феномен фиксации фактора роста). В педиатрической практике антациды должны иметь большее значение, так как детская патология развивается в растущем организме с «незавершенным» гормональным статусом, неустойчивой секрецией и моторикой, несовершенной системой регуляции кровообращения. В двух наших работах (1996, 1998 гг.) проанализированы результаты лечения 433 детей в возрасте от 6 до 15 лет (патология: эрозивный гастрит, дуоденит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь).

Показано, что невсасывающиеся **алюминий/магний-содержащие антациды у детей являются эффективными средством лечения и профилактики «кислотозависимой» патологии**. Они должны рассматриваться в качестве средства базисной терапии, так как обладают кислотонейтрализующим, протективным, стимулирующим фактор роста действием и абсорбируют желчные кислоты. При этом риск развития побочных эффектов минимален, так как прямой связи между дозой препарата (что свойственно блокаторам желудочной секреции) и эффектом – нет. Наконец, говоря о язве, антациды могут и должны использоваться в качестве средств, профилактирующих обострение. Нами проведено профилактирующее лечение у 50 больных (доза 800 мг и 1600 мг препарата магалфил-800) в течение года, при этом язва не рецидивировала у 66% больных. Рецидивы у больных, не получающих профилактического лечения, развиваются в 80% случаев. Разница достоверна. Хотелось бы отметить, что в лечении рефлюкс-гастрита, где основными повреждающими факторами являются желчные кислоты и лизолецитин, антациды являются препаратами выбора и в лечении, и в профилактике. Препараты остальных групп имеют относительное значение (вспомогательное, симптоматическое). Если говорить о кислотозависимых заболеваниях, протекающих с нарушением моторики кишечника (запор, послабление), то невсасывающиеся антациды весьма эффективны (при послаблении – антациды с преобладанием алюминия; при запорах – с преобладанием магния). В лечении панкреатитов и НПВП-гастропатий антациды имеют небольшое значение, так как в этих случаях блокада желудочной секреции должна быть максимальной и на протяжении всех суток, что очень трудно обеспечить антацидами без серьезных побочных эффектов. В последнее время на отечественном

рынке появился антацидный препарат **«Алмагель-Нео»**, который имеет в своем составе гидроокись алюминия и магния, представленные в оптимальном соотношении. Известно, что гидроокись алюминия обуславливает медленное развитие эффекта и способна вызвать запоры; напротив, гидроокись магния приводит к быстрому эффекту, но обладает послабляющим действием. Комбинация этих компонентов в Алмагеле-Нео оказывает оптимальное лечебное действие и обладает наибольшей антацидной емкостью, что обеспечивает высокий кислотонейтрализующий эффект. По сравнению с ранее известной суспензией Алмагеля в новом препарате в 3,9 раза увеличено содержание гидроокиси магния и добавлен пеногаситель симетикон, благотворно воздействующий на отрыжку, метеоризм – способствуя быстрому всасыванию образующегося газа (табл. 1). Мы провели изучение эффективности Алмагеля-Нео у 20 больных с обострением хронического гастрита и дуоденита. Все больные имели сохраненную или повышенную желудочную секрецию.

Оценивали влияние Алмагеля-Нео на:

- скорость и полноту купирования болей и симптомы желудочной диспепсии;
- частоту и консистенцию стула, метеоризм;
- быстроту и продолжительность действия при разовом приеме и курсовом лечении (оценивали щелочное время внутрижелудочной рН-метрии);
- фиксировали побочные эффекты и переносимость препарата. Алмагель-Нео назначали в виде монотерапии в дозе 2 пакетика 3 раза в день первые 3–5 дней, затем по 1 пакетик 3 раза в день через 1 час после еды (10–14 дней).

Положительный эффект получен у 100% больных, при этом хороший и отличный – у 70% больных. Эффективность антацидного препарата определяет скорость развития лечебного действия и продолжительность нейтрализации соляной кислоты. Важно то, что **клинический эффект при лечении Алмагелем-Нео достигался в короткие сроки**: боли были купированы в первые 3 дня, желудочная диспепсия и метеоризм – в первые 3–7 дней. Алмагель-Нео обеспечивал начало действия через 8–12 минут, продолжительность эффекта – 3 часа. Щелочное время после приема 20 мл Алмагеля-Нео составило в среднем 40 минут, при этом рН повышался до 5–7,2. Феномен вторичного увеличения желудочной секреции отсутствовал. Препарат хорошо переносился, доза 3 пакетика в сутки влияния на моторику кишечника не оказывала. В целом эффективность препарата Алмагель-Нео нами оценена, как высокая: эффект достигался быстро, в первые 3 дня, достаточной дозой является 30 мл препарата в сутки, а в случаях выраженного ацидоза начальной дозой может быть 60 мл. В целом, делая вывод о месте антацидных препаратов в лечении гастроэнтерологической патологии (кислотозависимых заболеваний), следует признать, что антациды продолжают сохранять завоеванные за десятилетия позиции, а с открытием новых свойств (протективный эффект, влияние на фактор роста и абсорбцию желчных кислот) эти позиции закрепились и расширились. К тому же эти препараты сравнительно недороги и потому востребованы больным.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале»

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
«03» февраля 2009 г. № 44
Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства



АЛМАГЕЛЬ® НЕО

Торговое название

Алмагель® Нео

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Суспензия, 170мл

Состав

5мл (одна мерная ложка) содержат

активные вещества:

алюминия гидроксид, 340мг

магния гидроксид, 395мг

симетикон, 36мг,

вспомогательные вещества: раствор перекиси водорода, сорбитол, гидроксиэтилцеллюлоза, этилпарагидроксibenzoат, пропилпарагидроксibenzoат, сахарин натрия, лимонная кислота моногидрат, полиленгликоль, макроголь 4000, апельсиновая эссенция, этиловый спирт 96%, вода очищенная.

Описание

Белая или почти белая суспензия, пахнущая апельсином

Фармакотерапевтическая группа

Антациды в сочетании с ветрогонными препаратами. Код АТС А02АF02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Алмагель® Нео практически не резорбируется и не нарушает электролитный баланс.

Гидроксид алюминия нейтрализует избыток соляной кислоты в желудке, образуя хлорид алюминия. Под влиянием щелочного содержимого кишечника, последний превращается в щелочные соли алюминия, которые плохо резорбируются и выделяются через желудочно-кишечный тракт. При этом уровень алюминия в сыворотке крови практически не изменяется. Гидроксид магния также нейтрализует соляную кислоту в желудке, превращаясь в хлорид магния. В кишечнике он образует плохо резорбируемый карбонат магния и почти не изменяет концентрацию ионов магния в крови. Включенный в состав препарата симетикон уменьшает газообразование в кишечнике. Из организма симетикон выделяется в неизмененном виде.

Фармакодинамика

Алмагель® Нео – лекарственное средство с мягким и продолжительным антацидным действием. Пре-

парат представляет собой сбалансированную комбинацию гидроокиси алюминия и гидроокиси магния в сочетании с ветрогонным компонентом симетикон. Действие препарата обусловлено антацидными, адсорбирующими, покрывающими и цитопротективными свойствами активных веществ.

Алмагель® Нео быстро нейтрализует свободную соляную кислоту, что приводит к уменьшению пептической активности желудочного сока. Ионы алюминия увеличивают тонус нижнего пищеводного сфинктера, адсорбирует пепсин, желчные кислоты и лизолецитин. Щелочные активные вещества Алмагель® Нео мелко дисперсны, благодаря чему увеличивается их активная поверхность, осуществляется хороший контакт со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, замедляется их выведение и продлевается нейтрализующий эффект.

Показания

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения
- острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией в фазе обострения
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит
- диспептические явления (и их профилактика), возникающие в результате применения некоторых лекарственных средств (глюкокортикосте-





роиды, нестероидные противовоспалительные препараты)

- ◆ дискомфорт и боли в эпигастрии, изжога, кислая отрыжка, возникающие после погрешностей в диете, избыточного употребления кофе, никотина, алкоголя
- ◆ метеоризм

Способ применения и дозы

Внутрь.

Взрослым рекомендуется принимать по 2 дозировочные ложки 4 раза в сутки через 1 час после еды и на ночь. При рефлюкс-эзофагите препарат принимают через короткое время после еды. Курс лечения составляет 2-3 месяца. При эпизодическом применении (например, при дискомфорте после погрешности в диете) – принимают 2 дозировочные ложки однократно. Детям (старше 14 лет) дозировку определяет лечащий врач (обычно дозы для взрослых).

Максимальная суточная доза не должна превышать 12 мерных ложек в сутки. Максимальную суточную дозу следует принимать не более 4 недель.

Желательно принимать Алмагель® Нео в неразведенном виде. Не рекомендуется прием жидкостей в течение получаса после его приема.

Перед применением суспензию необходимо хорошо взбалтывать.

Побочные действия

- ◆ алюминиевая и/или магниевая интоксикации (у пациентов с почечной недостаточностью)
- ◆ диарея
- ◆ изменение вкусовых ощущений, тошнота, рвота
- ◆ нарушения обмена фосфора, кальция и магния (при длительном применении)

Противопоказания

- ◆ повышенная чувствительность к компонентам препарата
- ◆ выраженное нарушение функции почек
- ◆ врожденная непереносимость фруктозы
- ◆ алкоголизм
- ◆ эпилепсия
- ◆ период беременности и лактации
- ◆ дети до 14 лет

Лекарственные взаимодействия

Алмагель® Нео уменьшает плазменную концентрацию каптоприла и его относительную биодоступность. Каптоприл необходимо применять, по крайней мере, за два часа до приема препарата. Препарат уменьшает резорбцию тетрациклиновых антибиотиков, H₂-блокаторов и препаратов железа. Рекомендуется принимать их с интервалом в 1-2 часа. Алмагель® Нео уменьшает плазменную концентрацию кетоконазола. Алмагель® Нео нельзя принимать одновременно с хинолонами. Препарат необходимо

применять за 2 часа до или после приема дигоксина и пропранолола, так как Алмагель® Нео уменьшает их биодоступность.

Лекарственное средство может нарушить выведение хинидина, что может привести к проявлению хинидиновой интоксикации, в особенности у больных с нарушением функции почек. Одновременный прием антацида и салицилатов приводит к значительному снижению уровня салицилатов в сыворотке. При комбинированном приеме левотироксина и Алмагеля® Нео возможно уменьшение гормонального действия.

Пирензепин усиливает и удлиняет действие препарата.

Особые указания

Алмагель® Нео содержит вспомогательные вещества пропилпарагидроксibenзоат и этилпарагидроксibenзоат, которые могут вызвать крапивницу. Редко возможно развитие аллергических реакций немедленного типа, в том числе бронхоспазма. У больных с хронической почечной недостаточностью уровень ионов алюминия и магния в сыворотке крови может повыситься до токсических величин в результате их нарушенного выведения.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет данных об отрицательном воздействии на способность управления автомобилем и пользования техникой.

Передозировка

Несмотря на то, что Алмагель® Нео всасывается частично, продолжительное применение высоких доз может привести к развитию гипермагниемии (повышение уровня магния в крови), что характеризуется быстрой утомляемостью, покраснением лица, истощением, мышечной слабостью и неадекватностью поведения.

Могут наблюдаться также признаки метаболического алкалоза: изменение настроения или умственной активности, онемение или боль в мышцах, нервозность и быстрая утомляемость, замедление дыхания, неприятные вкусовые ощущения.

Необходимо сразу предпринять меры по быстрому выведению медикамента – промывание желудка, вызов рвоты, прием активированного угля.

Форма выпуска и упаковка

Суспензия, по 170 мл в стеклянных флаконах или флаконах из полиэтилентерефталата.

Один флакон в картонной коробке вместе с мерной ложкой и инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше +25°.

Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С

Ющук Н.Д.¹, Климова Е.А.¹, Знойко О.О.¹, Кареткина Г.Н.¹, С.Л. Максимов¹, Мартынов Ю.В.¹, Шухов В.С.¹, Дудина К.Р.¹, Маев И.В.¹, Ивашкин В.Т.², Маевская М.В.², Буеверов А.О.², Федосына Е.А.², Малышев Н.А.³, Блохина Н.П.³, Никитин И.Г., Чжао А.В.⁵, Андрейцева О.И.⁵, Богомолов П.О.⁶

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

² ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

³ ГУЗ г. Москвы Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава»

⁵ Московский городской центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

⁶ МОНИКИ им. А.В. Владимирского, Московский областной гепатологический центр)

Принципом формирования проекта протокола диагностики и лечения больных острым и хроническим гепатитами В и С является зависимость лечебной тактики от тяжести заболевания в острую фазу инфекции и от стадии поражения печени при хроническом течении болезни.

Критерии диагноза острых гепатитов В и С

Острый вирусный гепатит В диагностируют на основании: данных эпидемиологического анамнеза в течение последних 6 мес до появления симптомов заболевания; клинических проявлений; лабораторных данных.

Острый вирусный гепатит С диагностируют на основании: данных эпидемиологического анамнеза в сроки, соответствующие инкубационному периоду; клинических проявлений; лабораторных данных.

Клиническая классификация острых гепатитов:

- клинические варианты: желтушный, безжелтушный, субклинический (инаппарантный);
- течение: острое (до 3 мес), затяжное (до 6 мес), хроническое (более 6 мес);
- формы: легкая, среднетяжелая, тяжелая, фульминантная.

Критерии тяжести острых гепатитов В и С

Для оценки тяжести состояния больных острым гепатитом В (с дельта-агентом и без него) и острым

гепатитом С необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания, в первую очередь на степень выраженности синдрома интоксикации, а также цитолитического синдрома и снижение белково-синтетической функции печени.

Легкая форма острого гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- слабо выраженными явлениями интоксикации или их полным отсутствием;
- при повышении уровня АлАТ и АсАТ больше чем в 10 раз показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы;
- стойкость и интенсивность желтухи незначительны.

Среднетяжелая форма острого гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- умеренно выраженными явлениями интоксикации;
- при повышении активности АлАТ и АсАТ показатели белково-синтетической функции остаются без существенных отклонений от нормы за исключением протромбинового времени.

Тяжелая форма острого гепатита В (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0) и С (17.1) характеризуется:

- нарастанием симптомов интоксикации, присоединением головокружения с «мушками» перед глазами, адинамией, тахикардией, геморрагическим синдромом, болезненностью в области печени, склонностью к задержке жидкости;
- выраженной интоксикацией с развитием острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) как проявлением острой или подострой дистрофии печени вплоть до печеночной комы.

Фульминантная форма (В16.0, В16.2, В17.0) чаще обусловлена сочетанным действием HBV и HDV (70-90%) и характеризуется острым тяжелым повреждением печени с нарушением ее синтетической функции, коагулопатией (международное нормализованное отношение – МНО >1,5, протромбиновый индекс – ПТИ <40%) и/или энцефалопатией с отсутствием у пациентов указаний на предшествующую патологию печени. В зависимости от временного интервала от момента появления желтухи до развития перечисленных симптомов

выделяют сверхострый, острый, подострый, поздно развившийся (вплоть до 24 нед от появления желтухи), фульминантный и субфульминантный гепатит. Указанные формы фульминантного гепатита могут иметь клинические особенности и отличаться прогнозом. В условиях отсутствия ортотопической трансплантации печени (ОТП) летальность при фульминантной форме гепатита любой этиологии достигает 80-90%.

Лабораторная диагностика острых гепатитов В и С

После установления предварительного диагноза на основании клинических и эпидемиологических данных с целью его верификации осуществляется забор крови для проведения биохимического анализа и определения серологических маркёров острых гепатитов В и С методами иммуноферментного анализа (ИФА) и при необходимости полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяются основные лабораторные показатели, позволяющие установить этиологию острого гепатита, дифференцированно диагностировать его с другой патологией гепатобилиарной зоны, выявить гепатит смешанной этиологии, микст-инфекцию вирусных гепатитов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Дополнительно в целях дифференциальной диагностики пациентам проводится инструментальное исследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – консультации специалистов.

Лечение больных острыми гепатитами В и С

Пациентам с острыми парентеральными вирусными гепатитами обязательна госпитализация. **Острые гепатиты В и С (В16.1, В16.9, В17.0, В17.1)**

Базисная терапия включает:

- полупостельный режим – при легкой и среднетяжелой формах, постельный – при тяжелой форме;

- соблюдение диеты, щадящей по кулинарной обработке и исключающей раздражающие компоненты;
- обильное питье до 2–3 л в сутки;
- ежедневное опорожнение кишечника;
- охрану печени от дополнительных нагрузок, включая медикаментозные средства, к назначению которых нет абсолютных показаний.

Противовирусная терапия

Острый гепатит В. В связи с тем что вероятность перехода острого гепатита В в хронический не превышает 5-10%, большинству пациентов с желтушной формой ОГВ нет необходимости назначать противовирусную терапию (ПВТ). При легкой, среднетяжелой и тяжелой формах острого гепатита В (В16.1, В16.9, В17.0) противовирусное лечение не показано. При тяжелой форме с развитием печеночной комы (В16.0, В16.2, В17.0) рекомендуются аналоги нуклеозидов: ламивудин (100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), энтекавир (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудин (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно). Лечение проводится одним из указанных препаратов в стандартной суточной дозе и должно быть продолжено до исчезновения из крови HBsAg или независимо от этого показателя у пациентов, которым выполняется трансплантация печени, так как редукция уровня ДНК HBV уменьшает риск инфицирования трансплантата. Применение интерферона при фульминантном течении ОГВ противопоказано.

Острый гепатит С (В17.1) Показанием для проведения противовирусной терапии является ОГС с наличием виремии. Лечение, начатое после 3 мес заболевания, может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа (УВО) более чем у 80% больных ОГС. Подобная закономерность отмечается при использовании интерферонов как корот-

кого действия («коротких»), так и пегилированных интерферонов (Пег-ИФН). В настоящее время окончательно не определены оптимальный режим введения, дозы, длительность и тип ИФН, так как количество исследований, построенных на основе принципов доказательной медицины, невелико. С учетом имеющихся сегодня данных рекомендации по специфическому лечению острого гепатита С можно свести к следующему.

- Больным ОГС целесообразно назначать противовирусную терапию препаратами интерфероновидного ряда.
- Противовирусное лечение может быть отложено на 8-12 нед от дебюта заболевания (отсрочка допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления).
- Монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения.
- Длительность курса лечения должна составлять от 12 до 24 нед. При использовании стандартных интерферонов в настоящее время применяют следующие схемы: а) по 5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ через день в течение 20 нед; б) по 10 млн МЕ ежедневно до нормализации уровня АсАТ и АлАТ (по результатам соответствующих исследований – через 4-6 нед после начала лечения). Пегилированные интерфероны при ОГС назначаются в стандартных дозах (12-24 нед).
- Пока отсутствуют окончательные рекомендации в пользу или против добавления рибавирина к интерферонам при лечении ОГС, решение этого вопроса целесообразно принимать индивидуально для конкретного больного с учетом имеющихся противопоказаний.

Синдромальная терапия (В16.0, В16.1, В16.2, В16.9, В17.0, В17.1)

Показания для инфузионной терапии:

- выраженный диспептический синдром (тошнота и рвота, отсутствие возможности для приема адекватного количества жидкости per os);
- нарастание симптомов интоксикации;
- развитие холестатического синдрома.

Для деконтаминации кишечника и профилактики развития бактериальных осложнений применяются антибиотики широкого спектра действия. Больным острыми гепатитами В и С при развитии холестатического синдрома с билирубино-ферментной диссоциацией (активность АЛАТ и АСАТ менее 10 норм при повышении уровня общего билирубина более 10 норм за счет его как связанной, так и свободной фракций) в целях уменьшения зуда кожи назначают: урсодезоксихоле-

вую кислоту (8-10 мг на 1 кг массы тела в сутки), адеметионин (400-800 мг/сут внутривенно или внутримышечно, для поддерживающей терапии – внутрь 800-1600 мг/сут).

При тяжелом течении острых гепатитов В и С с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о включении больного в Лист ожидания неотложной ОТП, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации печени) до 60-80%.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С

Хронический гепатит В – хроническое некровоспалительное заболевание печени той или иной степени выраженности, развивающееся при инфицировании вирусом гепатита В, длящемся более 6 мес. Приблизительно треть населения Земли имеет маркеры перенесенной HBV-инфекции и около 350 млн человек – маркеры текущей хронической HBV-инфекции, характеризующейся широким спектром клинических вариантов и исходов заболевания – от неактивного носительства HBV с низким уровнем виремии до хронического гепатита В с выраженной активностью и возможностью перехода в ЦП и ГЦК. От неблагоприятных исходов хронического гепатита В (цирроза и ГЦК) ежегодно в мире погибает около 1 млн человек. Конечные стадии прогрессирующего ХГВ являются причиной 5-10% ежегодно выполняемых трансплантаций печени.

Естественное течение хронической HBV-инфекции

Течение и исходы заболевания печени, вызванного вирусом гепатита В, во многом определены взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, не обязательно последовательно сменяющих друг друга. Фазы заболевания

характеризуются присутствием или отсутствием в крови большого HBeAg (HBe-положительный и HBe-негативный варианты ХГВ), степенью активности АЛАТ и уровнем виремии, а также гистологической картиной заболевания – фаза иммунной толерантности, иммунонеактивная фаза, состояние неактивного носительства и фаза реактивации. Фаза иммунной толерантности, регистрируемая, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей и длящаяся в среднем до 20-30-летнего возраста, переходит в иммуноактивную фазу хронического HBe-положительного гепатита, который, в свою очередь, может развиваться по трем сценариям.

- **Первый** – спонтанная сероконверсия, регистрируемая у 25-50% пациентов в возрасте до 40 лет, и переход течения заболевания в фазу неактивного носительства HBsAg.
- **Второй** – продолжающееся течение хронического HBe-положительного гепатита В с высоким риском развития ЦП.
- **Третий** – трансформация HBe-положительного гепатита в HBe-негативный хронический гепатит вследствие развития мутаций в зоне core HBV, последующего прекращения продукции «классического HBeAg», постепенного увеличения в популяции мутантных форм HBV с дальнейшим полным преобладанием данного варианта вируса.

В течении ХГВ возможно как

спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим стойко регистрируемое наличие антител к HBeAg (анти-HBe), что диагностируется как «сероконверсия по HBeAg». Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно приводит:

- к снижению уровня ДНК HBV до минимальных значений или даже до неопределяемого уровня (<60 МЕ/мл или <300 копий/мл) – как у лиц, находившихся в иммунотолерантной фазе, так и у больных ХГВ;
- к нормализации активности АЛАТ и АСАТ;
- к значительному улучшению показателей гистологии ткани печени (если пациент находился в иммуноактивной фазе HBe-положительного гепатита В).

Спонтанное прекращение активной репликации вируса, сопровождающееся сероконверсией по HBeAg, происходит с частотой 5-20% в год, преимущественно у людей до 30 лет.

Лабораторная диагностика хронического гепатита В

Скрининговым маркером текущей инфекции, вызванной вирусом гепатита В, является поверхностный антиген вируса (HBsAg). Для его выявления в сыворотке крови применяют тест-системы на основе иммуоферментного или иммунофлюоресцентного анализа. К использованию рекомендуются тест-системы, имеющие аналити-

ческую чувствительность не ниже 0,1 нг/мл. Другие антигены HBV и антитела к ним определяют методом ИФА. Разработаны и внедрены в клиническую практику надежные молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР, позволяющая выявить ДНК HBV в крови, ткани печени и других тканях организма. Наличие ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови, лимфоцитах, клетках печени указывает на репликацию HBV, являясь иногда единственным маркером в случае ее особой формы – скрытой HBV-инфекции. Индикация ДНК HBV позволяет также диагностировать гепатит, вызванный мутантными штаммами HBV, при которых не обнаруживаются другие маркеры – HBe-антиген, HBs-антиген и т. д. Исследование крови на выявление антигенов и антител в сочетании с молекулярно-генетическими методами в динамике болезни позволяет не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и дифференцировать острую инфекцию (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgM) от хронической (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-HBs более 10 МЕ/л), регистрировать сероконверсию (HBeAg/анти-HBe), выявить вирусемию (наличие ДНК HBV в крови) и оценить ее количественным методом, определить форму хронического гепатита В (HBe-негативный или HBe-позитивный), судить об эффективности проводимой терапии. На современном этапе для выявления ДНК HBV в крови наиболее перспективным является использование тест-систем на основе ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени (Real-time PCR). Такие тест-системы, как правило, обладают оптимальными аналитическими характеристиками: наиболее широким линейным диапазоном измерений (для количественной оценки вирусной нагрузки) от 10-100 МЕ/мл до 108-1010 МЕ/мл, высокой аналитической чувствительностью (10-100 МЕ/мл) и специфичностью.

Морфологическая (гистологическая) диагностика хронического гепатита В

Пункционная биопсия печени (ПБП)

Показанием к ПБП у больного хроническим гепатитом В служит определяемый уровень вирусемии HBV, наличие в крови РНК HDV (ХГВ с дельта-агентом) и РНК HCV (хронический микстгепатит – В+С или В+С+D). Биопсия проводится для уточнения диагноза (степени активности гепатита и стадии фиброза), определения показаний к лечению. Активность воспалительного процесса и выраженность фиброза – две основные гистологические характеристики, которые учитываются при принятии решения о необходимости противовирусного лечения у больного ХГВ. С точки зрения морфологии «неактивное носительство HBsAg» можно определить как персистирующую HBV-инфекцию с минимально выраженным воспалительно-некротическим процессом в печени и отсутствием фиброза, «хронический гепатит» – как некротовоспалительный процесс выше минимальной активности с формированием той или иной стадии фиброза и «цирроз печени» – как 4-ю стадию фиброза. И степень активности, и стадия гепатита исследуются по трем основным системам – METAVIR, Knodell, Ishak. При отсутствии возможности выполнения ПБП точный диагноз и показания к назначению специфической терапии устанавливаются с учетом данных комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования – уровня активности АлАТ, количества тромбоцитов крови, показателей белкового спектра, УЗИ печени, результатов неинвазивных методов исследования фиброза, а также уровня ДНК HBV в крови (уровня вирусной нагрузки). Диагностические критерии различных форм хронической HBV-инфекции:

- биохимические показатели крови (уровень активности АлАТ, АсАТ и др.);
- результаты определения ДНК

HBV в крови (с помощью ПЦР качественным и количественным методом);

- результаты морфологического исследования биоптата печени.

Бессимптомное носительство HBsAg:

- персистенция HBsAg в течение 6 мес и более при отсутствии серологических маркеров репликации HBV в крови (HBeAg, анти-HBcore IgM), нормальные показатели АлАТ и АсАТ;
- отсутствие гистологических изменений в печени или картина хронического гепатита с минимальной некротовоспалительной активностью – индекс гистологической активности (ИГА) 0-3;
- неопределяемый уровень ДНК HBV в крови (качественный анализ ПЦР).

Хронический гепатит В:

- уровень АлАТ больше нормы или волнообразно повышенный;
- вирусная нагрузка от 104 копий/мл (2000 МЕ/мл) и выше;
- морфологические изменения в печени (ИГА равен 4 и более баллам по Knodell).

Цирроз печени в исходе ХГВ:

- признаки портальной гипертензии, что подтверждено данными ультразвукового исследования (УЗИ) – расширение портальной или селезеночной вены и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП);
- клинко-лабораторные симптомы (внепеченочные знаки, асцит, тромбоцитопения, коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ) > 1 и т. д.);
- морфологическая характеристика биоптата печени (фиброз 4-й стадии).

Лабораторный и инструментальный мониторинг

Неактивные носители HBsAg не нуждаются в противовирусной терапии вследствие минимального поражения печени. Целью лабо-

раторного мониторинга являются контроль за уровнем вирусемии, активностью АлАТ и скрининг на наличие маркеров опухолевого роста (альфа-фетопротеина), что позволяет контролировать течение хронической HBV-инфекции.

Хронический гепатит В

Больные ХГВ нуждаются в противовирусной терапии при определенном сочетании лабораторных показателей и результатов морфологического исследования биоптата печени. Целью мониторинга лабораторных показателей и результатов инструментального обследования являются выявление среди больных гепатитом В кандидатов для лечения и оценка эффективности и безопасности последнего, если оно назначено.

Противовирусная терапия хронического гепатита В

В России для лечения ХГВ зарегистрированы пегилированные ИФН (Пег-ИФН- α -2а, α -2b, ИФН- α -2а или α -2b короткого действия), ламивудин, энтекавир, телбивудин. При этом у каждой группы противовирусных препаратов есть определенные достоинства и недостатки. Пег-ИФН наиболее эффективны у пациентов с уровнем АлАТ в 2-3 раза выше нормы, выраженным воспалением по данным морфологического исследования печени и уровнем вирусемии менее 2×10^6 МЕ/мл. На результаты лечения влияет генотип вируса (наибольшая эффективность – при генотипах А и В, наименьшая – при генотипе D, однако генотип вируса обладает меньшей предсказательностью в отношении успешности терапии по сравнению с уровнем АлАТ и не может определять выбор препарата для начала лечения). Преимуществом интерферонотерапии является полное отсутствие генотипической резистентности к ней, недостатками – широкий спектр противопоказаний к лечению (в том числе декомпенсированный ЦП) и наличие ряда побочных эффектов. Отличительными особенностями современных нуклеозидных аналогов (энтекави-

ра и телбивудина) являются высокая частота достижения неопределяемого уровня ДНК HBV в крови через 48 нед терапии (быстрое подавление репликации HBV) – в 60-67% случаев при HBe-положительном гепатите В и в 74-78% при HBe-негативном, возможность применения этих препаратов у больных циррозом (в том числе декомпенсированным). К недостаткам можно отнести неопределенную к настоящему времени длительность лечения HBe-негативного ХГВ, возможность развития генотипической резистентности и необходимость перехода на другие препараты (при этом риск развития резистентности выше по сравнению с риском у больных, ранее не получавших лечение нуклеозидными аналогами, например при переходе с терапии ламивудином на энтекавир) или добавления к лечению еще одного препарата (комбинированная терапия препаратами из группы нуклеозидных и группы нуклеотидных аналогов – тенофовир и ламивудин, тенофовир и энтекавир, тенофовир и телбивудин).

Показания для проведения противовирусной терапии ХГВ

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени 2009 г. (EASL Clinical Practice Guidelines 2009), показания к лечению базируются на комбинации трех показателей, определяющих прогрессирование заболевания:

- уровень вирусной нагрузки;
- сывороточная активность АлАТ;
- гистологически (морфологически) установленные степень активности и стадия гепатита.

Пациенту рекомендуется противовирусная терапия при наличии следующих условий:

- уровень ДНК HBV в крови более 10^6 копий/мл (2000 МЕ/мл);
- и/или активность АлАТ выше верхней границы нормы;
- по результатам ПБП (шкала METAVIR) диагностирована высокая активность гепатита

и/или значительно выраженный фиброз A2 или F2 (METAVIR A2 = Knodell ≥ 6 баллов и Ishak ≥ 7 баллов; METAVIR F2 = Knodell и Ishak 3 балла).

Если недоступно исследование уровня ДНК HBV в крови, но положителен качественный анализ на ДНК HBV, то основными критериями назначения терапии должны быть данные биопсии печени – активный некровоспалительный процесс (A2) и/или стадия фиброза печени 2 и выше (A2F2 и более по METAVIR). Необходимо учитывать повышение уровня АлАТ при отсутствии иных, кроме HBV-инфекции, причин для этого. Нормальные значения АлАТ при наличии фиброза 2-3-й стадий и положительном тесте на ДНК HBV не являются препятствием для назначения ПВТ. При отсутствии данных о гистологических результатах биопсии печени и уровне ДНК HBV назначение противовирусного лечения нецелесообразно. Пациента следует направить для полного обследования в медицинские учреждения, располагающие необходимыми диагностическими возможностями.

Лечение HBe-положительного хронического гепатита В

Основной целью терапии при HBe-положительном ХГВ являются достижение сероконверсии по HBeAg, не определяемого современными методами уровня ДНК HBV в крови и нормализация показателей АлАТ. Лечение HBeAg-положительного хронического гепатита В возможно препаратами стандартного и пегилированного интерферона и аналогами нуклеозидов.

- Стандартный интерферон применяется в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД через день в течение 16 нед.
- Пег-ИФН используется в течение 48 нед в стандартных дозах 1 раз в неделю. При применении пегилированных интерферонов устойчивого ответа удается достичь у 25-30% пациентов. При отсутствии ответа на терапию или

в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами, предпочтительно препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром, так как при HBe-положительном гепатите, как правило, уровень вирусемии очень высок.

- Нуклеози(ти)дные аналоги – энтекавир (бараклюд), телбивудин (себиво), ламивудин (зеффикс), тенофовир (вирсад не зарегистрирован в России для лечения больных ХГВ).

Длительность применения нуклеозидных аналогов при хроническом HBe-положительном гепатите В определяется HBe-статусом пациента на фоне терапии. В том случае если удалось достичь сероконверсии, после ее наступления, рекомендуется продолжить лечение (консолидирующая терапия) в течение 24-48 нед (48 нед предпочтительнее) и затем, если сохраняется неопределяемый уровень вирусемии, возможна отмена ПВТ. Если сероконверсии не удастся достичь, но сохраняется неопределяемый уровень вирусемии, лечение рекомендуется продолжать неопределенно долго, так как отмена препарата может привести к вирусологическому и биохимическому обострению.

Лечение HBeAg-негативного гепатита В

Основной целью терапии при HBeAg-негативном хроническом гепатите В являются клиренс ДНК HBV и нормализация активности АлАТ. Лечение возможно препаратами стандартного, пегилированного интерферона и аналогами нуклеози(ти)дов.

- Пег-ИФН и стандартный интерферон применяются в течение 48 нед. Кратность применения и дозы аналогичны таковым при HBeAg-положительном ХГВ. При отсутствии ответа на терапию или в случае рецидива после ее окончания возможно длительное лечение нуклеозидными аналогами (предпочтительно

препаратом с высоким генетическим барьером к резистентности – энтекавиром).

- Нуклеозидные аналоги – энтекавир, телбивудин или ламивудин. Длительность лечения ими при HBeAg-негативном хроническом гепатите В в настоящее время не определена и возможны различные подходы: до наступления клиренса HBsAg (частота его составляет в среднем 2-5% в течение 2-4 лет лечения); пожизненная терапия (недостатки: высокая стоимость, неизвестны безопасность, риск развития лекарственной резистентности); на протяжении 2-3 лет после наступления авирии (при этом сохраняется риск рецидива заболевания, частота которого пока не установлена).

Лечение хронического гепатита В у больных с микст-инфекцией HBV/HCV

Стратегия и тактика терапии при микст-инфекции HBV/HCV окончательно не разработана. Учитывая, что пегилированный ИФН эффективен и зарегистрирован для лечения как ХГВ, так и ХГС, он рассматривается в качестве препарата первой линии у больных с микст-инфекцией. Тактика терапии определяется спектром выявляемых маркеров HBV- и HCV-инфекции при наличии хронического гепатита смешанной этиологии. У больных с преимущественной репликацией HCV (РНК HCV+, ДНК HBV-) или доказанной репликацией и HCV, и HBV (РНК HCV+, ДНК HBV+) рекомендуется лечение по программе хронического гепатита С (Пег-ИФН + рибавирин в течение 48 нед). В ряде случаев после стойкой элиминации вируса гепатита С и прекращения терапии у первой категории больных может наблюдаться реактивация HBV-инфекции (вследствие устранения ингибирующего действия вируса гепатита С); данная ситуация может потребовать назначения пациенту нуклеозидных аналогов. При

выявлении репликативной активности только HBV (ДНК HBV+, РНК HCV-) рекомендуется монотерапия Пег-ИФН в течение 48 нед.

Лечение хронического гепатита В с дельта-агентом

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (на протяжении 10 лет) формирования цирроза печени, в связи с чем большинству пациентов рекомендуется противовирусная терапия, эффективность которой доказана только на фоне лечения интерфероном. Целесообразность назначения ИФН-терапии определяется индивидуально для каждого пациента только после исследования маркеров фазы репликации как HDV, так и HBV. Лечение предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5-10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 мес) или терапию Пег-ИФН в стандартных для ХГВ дозах. Эффективность терапии определяется не ранее чем через 24-48 нед и оценивается по наличию (отсутствию) РНК HDV или ее уровню в крови. При плохой переносимости интерферонотерапии допустимо снижение дозы или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Лечение больных с острой печеночной недостаточностью в случае реактивации HBV-инфекции

При острой печеночной недостаточности, вызванной реактивацией HBV-инфекции, предусматриваются посиндромное патогенетическое лечение с заместительной и дезинтоксикационной целью, использование нуклеозидных аналогов, ортотопическая трансплантация печени. Эффективность терапии нуклеозидными аналогами при фульминантной форме гепатита В строго не доказана, однако этиологически и патогенетически обоснована. Лечение нуклеозидными аналогами следует начинать при снижении уровня ПТИ ниже 40%, МНО более 1,5. Преиму-

ществом обладают нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и способностью быстро подавлять репликацию HBV (ламивудин, энтекавир, телбивудин) в стандартной суточной дозе.

Лечение больных ХГВ, получающих иммуносупрессивную терапию

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, получающие иммуносупрессивную терапию, являются тем контингентом больных, у которых отношение к традиционным рекомендациям по лечению ХГВ может и должно быть существенно пересмотрено. Ведение таких пациентов должно осуществляться врачами нескольких специальностей. Это вызвано чрезвычайно широким кругом конкретных клинических ситуаций, поскольку маркеры хронического гепатита В могут определяться у больных ревматологических, онкогематологических клиник, стационаров, осуществляющих трансплантацию солидных органов. Данный контингент пациентов, как правило, в течение длительного времени получает иммуносупрессивную терапию, жизненно необходимую либо для достижения ремиссии заболевания, либо просто по жизненным показаниям для продления предстоящей жизни. Чрезвычайно важны вид и продолжительность предполагаемого иммуносупрессивного лечения. Очевидно, что длительные курсы иммуносупрессивной терапии и вид лечения, осуществляемого комбинацией иммуносупрессивных агентов, – два независимых предиктора высокого риска активации хронической HBV-инфекции. Проведенные многоцентровые международные исследования демонстрируют значительный процент реактивации хронического гепатита В у пациентов практически с любым иммунологическим профилем его маркеров – от «простого» носительства HBsAg до изолированного выявления в сыворотке анти-HBcore. Показано, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями риск реактивации HBV-инфекции в процессе

лечения иммуносупрессантами приближается к 80%, значительно ухудшая дальнейшее развитие клинической ситуации с усугублением гепатотоксичности на фоне продолжающейся курсовой иммуносупрессивной терапии. В связи с этими предпосылками профилактика реактивации ХГВ приобретает очень важное значение. Известно, что у 5 из 7 реципиентов с трансплантированными солидными органами от доноров, в сыворотке крови которых изолированно определяется лишь анти-HBcore, развивается острый гепатит В на фоне проводимой терапии иммуносупрессантами. Таким образом, пациенты с «носительством» HBsAg, изолированным определением анти-HBcore и тем более пациенты с маркерами хронического гепатита, которым независимо от степени виремии предстоит иммуносупрессивное лечение, должны рассматриваться как кандидаты для противовирусной терапии с целью предупреждения реактивации хронического гепатита В и минимизации потенциальной гепатотоксичности самой иммуносупрессивной терапии. Отдельный вопрос противовирусного лечения ХГВ – назначение α-интерферонов, как «коротких», так и пегилированных. В обсуждаемой популяции лиц их применение становится весьма проблематичным: наличие фонового соматического заболевания, по поводу которого планируется иммуносупрессивное лечение, является если не абсолютным противопоказанием, то по меньшей мере существенно ограничивает показания к такой терапии. Невозможно, например, использование интерферонов у пациентов с активной формой болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита. Однако существуют ситуации, когда α-интерферон (как правило, стандартный) непосредственно входит в состав иммуносупрессивной терапии (меланома, гипернефроидный рак почки, некоторые варианты миелолипролиферативных заболеваний). В этих случаях целесообразно с момента ее начала мониторировать вирусную нагрузку и данные био-

химических тестов и, если наблюдаются усугубление цитолитического синдрома и усиление активности гепатита по результатам биопсии, что связано по мнению исследователей с реактивацией HBV, то следует рассмотреть присоединение к терапии нуклеозидных/нуклеотидных аналогов. При этом подчеркивается, что применение нуклеозидных аналогов, назначаемых на фоне использования α-интерферона, ассоциировано с меньшим риском развития специфических мутаций вируса.

Неактивные носители HBsAg

У пациентов, которым предполагается проведение иммуносупрессивного лечения курсами и в течение конкретно фиксированного срока, предпочтительно использовать ламивудин в стандартной дозе 100 мг/сут, обычно дополнительно на протяжении 6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии независимо от степени виремии как на старте иммуносупрессивного лечения, так и по завершении его полного курса. Если планируется неопределенно длительное проведение иммуносупрессивной терапии, целесообразно назначать ламивудин с тщательным контролем его эффективности и возможного риска развития специфических мутаций и резистентности. В связи с этим установлен строгий порядок мониторингования таких пациентов:

- клинический и биохимический анализы крови – не реже одного раза в месяц;
- определение уровня ДНК HBV – один раз в 6 мес и дополнительно в случае повышения значений АлАТ, обнаруживаемого при рутинном исследовании (определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК HBV на 1 log10, сочетающемся с увеличением активности АлАТ). При выявлении резистентности к ламивудину он должен быть заменен на энтекавир в суточной дозе 1 мг или на тенофовир в суточной дозе 300 мг.

Критерии эффективности и прогностические факторы лечения хронических вирусных гепатитов в Казахстане



Калиаскарова К.С.

Главный гепатолог МЗ РК

Национальный научный медицинский центр, г. Астана

Вирусный гепатит С (ВГС) представляет собой глобальную проблему, стоящую перед общественным здравоохранением, и некоторые эксперты убеждены, что она достигла масштабов эпидемии [1,2]. В мире приблизительно насчитывается 170 миллионов людей с хроническим ВГС, что представляет собой всемирную распространенность, составляющую около 2,2–3% [2]. Однако, во многих странах данных по распространенности гепатита С не имеется, и, в связи с этим, данный показатель распространенности может свидетельствовать об общей недооценке в 20–50% [3].

ВГС приобретает хроническое течение приблизительно у 70% инфицированных людей, что располагает их к риску развития серьезных долгосрочных клинических последствий, таких как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). У 25% из данных инфицированных лиц с хронической инфекцией развивается ЦП. Это делает ВГС одной из основных угроз общественному здоровью, а также одной из известных инфекционных причин развития рака [2]. Во всем мире заболевание печени последней стадии, как результат цирроза или ГЦК является основной причиной заболеваемости и смертности. В странах с высокой распространенностью инфекции ВГС часто наблюдается высокая заболеваемость ГЦК. Это согласуется с данными о том, что около трех четвертей случаев ГЦК являются следствием хронических инфекций ВГВ и ВГС [3].

Следует подчеркнуть, что вирусные гепатиты имеют не только социальные, но и экономические последствия, так как поражают

трудоспособное население в молодом и среднем возрасте и требуют дорогостоящей терапии. При этом стоимость лечения возрастает в несколько раз по мере прогрессирования заболевания. Так, по оценке экспертов, в США при существующей системе диагностики и лечения ежегодные затраты на лечение поздних стадий ВГС [ЦП, ГЦК] в ближайшие 20 лет возрастут до 85 млрд. долларов. Оценочная стоимость лечения случая хронического гепатита С при этом составляет 10,000 долл., а цирроза печени – 30-50,000 долл. (JOHN B. WONG, 2009). Вместе с тем, анализ эффективности затрат на лечение показывает экономическую целесообразность данных вложений, особенно на ранних стадиях ВГС.

В Республике Казахстан официальная статистика до недавнего времени ограничивалась данными только по острым вирусным гепатитам. Точные цифры распространенности и заболеваемости ВГС, а тем более смертности от ВГС пока назвать сложно. Вместе

с тем, можно посмотреть динамику причин смертности в течение последних пяти лет в РК. На фоне снижения смертности от злокачественных заболеваний, болезней органов кровообращения и дыхания, наблюдается тенденция роста смертности от болезней печени, и в структуре смертности органов пищеварения эта патология выходит на первое место. Среди причин циррозов печени в Республике Казахстан ВГС является этиологическим фактором в 42,2% случаев, ВГВ – в 30,8%, микст-инфекция – (ВГВ+ВГС) – в 19,5%, что, в целом, составляет 92,5% всех пациентов с данным фатальным заболеванием.

Таким образом, для здравоохранения Казахстана хронические вирусные гепатиты (ХВГ) представляют серьезную проблему, значение которой продолжает возрастать [6,7,8]. В ближайшие десятилетия ожидается дальнейшее увеличение числа больных с поздними последствиями вирусных гепатитов, увеличением смертности и расходов, связанных с лечением терминальных форм поражения

печени, обусловленных инфицированием вирусами.

Учитывая данную тенденцию, Министерством Здравоохранения и Правительством Республики Казахстан было принято решение проведения поэтапной диагностики и лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В год 20-летия Независимости Казахстана хронические вирусные гепатиты введены в список социально значимых заболеваний и стартовала Программа лекарственного обеспечения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП). Реализация данной программы способствует снижению заболеваемости и смертности и формирует позитивный имидж системы здравоохранения в целом. Пациенты с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) в соответствии с данной программой получили в 2011 году бесплатную комбинированную противовирусную терапию Пегилированным интерфероном альфа-2b и Рибавирином, проводимую с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Стратегическая цель проведения противовирусной терапии – предотвращение прогрессирования заболевания, прерывание цепи патологических событий, ведущих к циррозу и печёночной смерти.

На сегодняшний день представляется актуальным изучение особенностей ответа на проводимую противовирусную терапию у пациентов с учетом генетических факторов, и разработка критериев, которые помогали бы врачу определить исход заболевания и лечения у каждого конкретного пациента для адекватного подбора пациентов на противовирусную терапию.

Естественная история инфекции ВГС во всем мире связана с повышением распространенности ряда факторов риска. К ним относятся: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), стеатогепатит, сопутствующая

ВИЧ-инфекция, сопутствующий гепатит В, параллельное обильное употребление алкоголя и курение. Наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции удваивает относительный риск развития цирроза, а сопутствующий гепатит В повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Потребление алкоголя более 50 г в день связано с 3-кратным ускорением прогрессирования цирроза [9]. К факторам, по всей видимости, не влияющим на тяжесть прогрессирования инфекции ВГС, относятся вирусная нагрузка и генотип [10].

Целью нашей работы стало определение клинико-морфологических и генетических факторов прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и С у пациентов казахской национальности и разработка прогностических критериев лечебной стратегии.

Материалы и методы

В соответствии с целью и задачами исследования все больные были разделены на группы: 1-группу (n=241) составили больные казахской национальности; 2-группу (n=119) – некоренной национальности. Среди обследованных мужчин было – 215 (59,7%), женщин – 145 (40,3%). Возраст больных варьировал от 18 до 60 лет. У пациентов изучались: динамика клинических и лабораторных показателей; кинетика вирусной нагрузки; динамика генетических факторов ФНО- α , IL-1 β ; анализ корреляции между генетическими факторами ФНО- α , IL-1 β и стадией фиброза, а также активностью воспаления; скорость роста фиброза хронических вирусных гепатитов. Морфологическое исследование изменений структуры печени проводилось у 230 (63,88%) больных, из которых было 123 (53,47%) пациента 1-группы (ХВГС у 59-47,96%; ХВГВ у 64-52,03%); 107 (46,52%) больных 2-группы (ХВГС у 48-44,85%; ХВГВ у 59-55,14%).

Из 221 больных с хроническим вирусным гепатитом С 143 (64,7%) пациента – 1-группы (85 мужчин, 58 женщин) и 78 (35,2%) больных – 2-группы (41 мужчина, 37 женщин). При изучении генотипического спектра выявлялось преобладание 1b-генотипа HCV как в 1-группе 52,4% (n=75), так и во 2-группе 55,12% (n=43); 2/3-генотип HCV составил 47,5% (n=68) в 1-группе и 44,8% (n=35) во 2-группе.

В 1-группе комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) Пегилированным интерфероном с Рибавирином получали 25,17% (n=36) больных, а во 2-группе ПВТ проводилась в 34,6% (n=27).

Результаты и выводы

Более высокий процент стойкого вирусологического ответа (85% при 1b-генотипе HCV, 80% при HBV-инфекции) у казахов исследуемой группы позволяет рассматривать принадлежность к данной национальности в качестве позитивного фактора регрессии вирусной нагрузки.

Более быстрая положительная динамика кинетики вирусной нагрузки при проведении стандартной противовирусной терапии у пациентов 1-группы (при 1b-генотипе HCV-инфекции пегилированным интерфероном- α и рибавирином с $6,8 \times 10^6$ МЕ HCV/мл до $1,3 \times 10^4$ МЕ HCV/мл на 4-неделе эрадикации, при HBV-инфекции пегилированным интерфероном- α в монорежиме $3,5 \times 10^6$ МЕ HBV/мл до $9,1 \times 10^5$).

В группе пациентов казахской национальности, также как и в группе некоренной национальности, в спектре клинических симптомов хронических вирусных гепатитов преобладает астенический синдром (28,36% при HCV-инфекции, 36,47% при HBV-инфекции); наиболее редкими синдромами являются отёчно-асцитический синдром (5,36% при HCV-инфекции и 6,23% при HBV-инфекции) и спленомегалия (2,31% при HCV-инфекции и 4,38% при HBV-инфекции).

У казахов исследуемой группы отмечается более быстрая коррекция синдромов холестаза и цитолиза на фоне проводимой стандартной противовирусной терапии пегилированными интерферонами: нормализация ($20,7 \pm 12,3$ мкмоль/л) уровня общего билирубина к 24 неделе лечения (при исходном показателе $39,47 \pm 9,2$ мкмоль/л) при хроническом вирусном гепатите С и при хроническом вирусном гепатите В, соответственно с $46,35 \pm 7,8$ мкмоль/л до $22,14$ мкмоль/л ($p < 0,05$); снижение ГГТП до нормы на 24 неделе эрадикации (при вирусном гепатите С – с $1,93 \pm 0,31$ мккат/л до $0,82 \pm 0,13$ мккат/л, при вирусном гепатите В – с $2,31 \pm 0,7$ мккат/л до $0,94 \pm 0,3$ мккат/л); регрессия цитолиза в виде снижения АлАТ с $1,84 \pm 0,12$ мккат/л до $1,37 \pm 0,16$ мккат/л при вирусном гепатите С и с $1,52 \pm 0,35$ мккат/л до $0,86 \pm 0,23$ мккат/л при вирусном гепатите В.

Синдром перегрузки железом является фактором прогноза выраженной стадии фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С у мужчин-казахов. Гиперлипидемия с более высокими показателями холестерина и β -липопротеидов у казахов представляет независимый неблагоприятный фактор.

Прямая корреляционная зависимость между выраженностью цитолиза и степенью повышения IL-1 β позволяет рассматривать показатель IL-1 β , в качестве генетического фактора активности воспаления печени при вирусных гепатитах. При вирусных гепатитах С и В определяется высокий коэффициент корреляции АлАТ/IL-1 β как в группе казахской национальности (0,9065% и 0,8468%), так и в некоренной исследуемой группе (0,834% и 0,9432%). Отличий в динамике уровня IL-1 β и АлАТ на фоне стандартной противовирусной терапии пегилированными интерферонами HCV и HBV-инфекции в двух группах не выявляется.

- принадлежность к казахской национальности (фактор хозяина) можно рассматривать в качестве позитивного фактора быстрого биохимического ответа и быстрой регрессии вирусной нагрузки при проведении стандартной противовирусной терапии HCV, HBV-инфекции;
- синдром накопления железа у мужчин-казахов и гиперлипидемия у пациентов казахской национальности исследуемой группы являются негативными факторами прогрессирования хронических вирусных гепатитов и требуют обязательной коррекции перед проведением противовирусной терапии;
- маркерами, на которые необходимо ориентироваться для уточнения степени выраженности вирусного поражения печени, являются ФНО- α – как генетический фактор риска развития цирроза и IL-1 β – как генетический фактор активности вирусного воспаления печени. Мониторинг ФНО- α при хронических вирусных гепатитах (при невозможности проведения пункционной биопсии печени) позволяет прогнозировать развитие фиброза и цирроза печени. Для оценки активности воспаления печени при нормальных уровнях АлАТ рекомендуется использование показателя IL-1 β .

Заключение

В настоящее время в соответствии с государственной программой и Приказом №92 МЗ РК от 17.02.2012 г., обследование и лечение пациентов с хроническими вирусными гепатитами и подозрением на них проводятся на уровне гепатологического кабинета (центра), создаваемого местным органом государственного управления здравоохранением на базе многопрофильной медицинской организации включают:

- определение показаний к на-

значению противовирусной терапии (ПВТ) в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП);

- формирование листа ожидания пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которым планируется проведение ПВТ в рамках ГОБМП;
- выписка рецептов для получения ПВТ в рамках ГОБМП;
- консультативная помощь организациям здравоохранения, в том числе с использованием телемедицинских технологий;
- свод данных скрининговых исследований;
- протокольное решение о проведении противовирусной терапии пациентам с ХВГ принимается комиссией, утверждаемой местным органом государственного управления здравоохранением.

Комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном альфа-2b и Рибавирином, проводимая пациентам с ХВГ в РК, высокоэффективна при разной степени активности (в среднем 80%). Однако, для упорядочения оказания медицинской помощи в рамках ГОБМП в приоритетном (первоочередном) порядке ПВТ подлежат пациенты с ХВГ с умеренной и выше стадией и активностью заболевания печени, определяемых с помощью стандартных систем морфологической оценки или валидизированных неинвазивных методов оценки (эластография), включая пациентов с циррозом печени при отсутствии противопоказаний к противовирусной терапии, с учётом негативных рисков прогрессирования и возможного формирования цирроза печени и его осложнений. При назначении ПВТ важно учитывать показания и генетические факторы прогрессирования заболевания.

*Список литературы
находится в редакции*

Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда?



Вовк Е.И.

Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи, МГМСУ, Москва

Не ассоциированная с регулярным приемом алкоголя жировая инфильтрация лежит в основе около 25–35% случаев жировой болезни печени (НАЖБП). Научное развитие проблема НАЖБП получила в 90-х годах XX века, после того как в клинических исследованиях были получены данные о ее широкой и гендер-зависимой распространенности, а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) был описан как самостоятельная нозология. До сих пор данные об эпидемиологии НАЖБП сильно варьируют. По данным аутопсий в индустриальных странах НАЖБП выявляют у 20–35% взрослого населения. У 10% из них (2–3% всех взрослых) имеет место НАСГ [1,2]. НАСГ выявляют во всех возрастных группах, но в 60–75% случаев – у женщин в возрасте 40–50 лет. Ранее считалось, что НАСГ встречается не менее чем у 1–2% здоровых, непьющих людей с нормальным весом и у 30–40% людей, страдающих ожирением.

Согласно последним данным, распространенность НАСГ в целом значительно больше и особенно у женщин. При аутопсии умерших с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением НАЖБП выявляют в 70–93% случаев, НАСГ – в 18,5–26%, а цирроз **печени** в 9–10% случаев [3,4]. Распространенность НАЖБП, как и морбидного ожирения, неуклонно увеличивается у городских детей и подростков: за последние 20 лет распространенность морбидного ожирения среди детей в возрасте 6–11 лет увеличилась с 7 до 13%, а среди подростков 12–19 лет – с 5 до 14% (ВОЗ, 2006). Более 20% американских подростков страдают избыточным весом, а 10,5% – ожирением [1]. В нашей стране только у пациентов общей **практики** распространенность НАЖБП достигает 27% (DIREG; 2007). У больных с НАЖБП в 16,8% случаев был диагностирован НАСГ, а доля больных сахарным диабетом 2 типа составила 22,8%. Однако почти у 70% больных с НАЖБП имела место артериальная гипертензия, у 66,4% – дислипидемия, у 57% – абдоминаль-

ное ожирение и у 25,7 – метаболический синдром [5]. Таким образом, в **практике терапевта** так называемая первичная метаболическая НАЖБП (при условии исключения регулярного употребления алкоголя) может рассматриваться как предиктор и один из самых ранних и специфичных маркеров сахарного диабета 2 типа и форсированного атерогенеза у больных с инсулинорезистентностью, морбидным общим или висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [6,7]. Очевидно, что это обусловлено огромным медицинским и социальным значением проблемы сахарного диабета в современном мире. Так, если распространенность НАЖБП в нестратифицированной популяции в странах Евросоюза составляет 25–27%, в США – 30%, то частота больных СД 2 типа с НАЖБП составляет 34–74% [8]. Макропрепарат стеатоза **печени** представлен на рисунке 1.

Содержание триглицеридов (ТГ) при НАЖБП может достигать 40% от массы **печени** (при норме около 5%). Вначале жир накапливается в

цитоплазме гепатоцитов и оттесняет ядро к периферии клетки (рис. 2). По мере накопления ТГ гепатоциты разрываются и образуются внеклеточно расположенные **жировые** кисты (первый «удар по **печени**»; в патогенезе НАСГ). Ранее считалось, что деструкция гепатоцитов является причиной первичной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов и запуска хронического воспаления, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования НАЖБП до НАСГ и фиброза печени. Сегодня доказано, что ведущая роль в прогрессировании доброкачественной **жировой** инфильтрации печени, развитии НАСГ и фиброза печени принадлежит феномену липотоксичности, который развивается при нарушении утилизации глюкозы, как основного энергетического субстрата [9]. Липотоксичность является характерным для инсулинорезистентности результатом активации липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК),



Рис. 1. Стеатоз печени

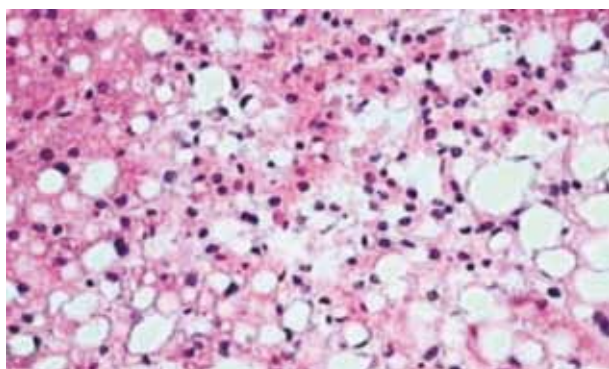


Рис. 2. Смешанный стеатоз печени преимущественно в 3-й зоне ацинуса в сочетании с небольшим количеством телец Маллори (окраска гематоксилином-эозином, x200)

преимущественно – насыщенных стеариновой и пальмитиновой кислот. СЖК не обладают собственной токсичностью, но приводят к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран митохондрий, других органелл и наружной клеточной мембраны вследствие их бурного метаболизма в тканях-мишенях: скелетных мышцах, кардиомиоцитах, тромбоцитах и печени («второй удар» по печени в патогенезе НАСГ). Непосредственным результатом увеличения титров СЖК также является накопление в организме необходимых для их транспорта липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), которые одновременно служат транспортными формами холестерина и активно участвуют в атерогенезе [10]. НАЖБП приводит к развитию «липидного квартета» – варианту высокоатерогенной дислипидемии с высокими титрами триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и большой концентрацией в плазме рамнантных и опасных для эндотелия частиц – липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), молекулярная масса которых находится между ЛПОНП и ЛПНП.

Липиды, поступающие как с пищей, так и синтезируемые эндогенно, исключительно важны для поддержания гомеостаза всего организма и активности иммунной системы. Представители всех классов липидов обладают активным иммуномодулирующим потенциалом; особенно это касается фосфо-

липидов, сфинголипидов и жирных кислот. В «нормальных» титрах липиды оказывают противовоспалительное действие – они являются лигандами LXR и PPAR ядерных рецепторов, соответственно, активация этих факторов транскрипции ингибирует экспрессию воспалительных генов в макрофагах и адипоцитах. Повышенное содержание СЖК в сыворотке поддерживает состояние хронической активации иммунной системы и субклинического воспаления, а также является причиной торможения активации Т-лимфоцитов, предрасполагая пациентов с инсулинорезистентностью и морбидным ожирением к инфекционным осложнениям [11,12]. Существуют экспериментальные свидетельства, что даже после однократной нагрузки жирами в пострандиальном периоде в плазме увеличивается концентрация воспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, СРБ, лейкоцитов, усиливаются процессы ПОЛ [13-15]. Одновременно нагрузка глюкозой (75 г) на 140% увеличивает генерацию супероксида в лейкоцитах, повышая экспрессию р47phoxNADPH-оксидазы – фермента, который конвертирует молекулярный кислород в супероксидный радикал и приводит к активации провоспалительных факторов транскрипции AP-1 и Egr-1 [16,17]. В свою очередь, AP-1 регулирует транскрипцию матричных металлопротеаз, а Egr-1 модулирует транскрипцию тканевого фактора (TNF) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Таким образом, гипергликемия синергично с липотоксичностью обеспечивает проатерогенное провоспа-

лительное состояние внутренней среды организма.

Действительно, гиперлипидемия характерна не только для ожирения. Транзиторная гиперлипидемия всегда развивается при хронических воспалительных заболеваниях. Интересно, что и при острых инфекционных заболеваниях метаболические сдвиги также являются проатерогенными. Однако изменения метаболизма липидов, которые являются адаптивной реакцией в борьбе против острой инфекции, наносят большой вред здоровью, если длительное время поддерживаются неправильным питанием или развиваются на фоне инсулинорезистентности [11].

Липотоксичность даже при отсутствии ожирения и гипергликемии является причиной активации ПОЛ, поскольку печень является основным органом-мишенью инсулинорезистентности и расщепляет большое количество СЖК как энергетический субстрат. Этот процесс активно протекает в митохондриях гепатоцитов путем β -окисления с образованием большого количества АМФ и ацетилкоэнзима-А, который далее окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды. Из-за приоритетности β -окисления СЖК образуется большое количество кетонных тел и свободных радикалов с большим повреждающим окислительным потенциалом как в отношении внутриклеточных мембран органелл, так и наружной мембраны гепатоцитов (рис. 3). Липолиз, равно как и избыточное потребление экзогенных насыщенных жиров, приводит к оксидативному стрессу посредством активации киназ JKK и IKK к активации фактора

NF-kB, который регулирует транскрипцию не менее 125 генов, активирующих провоспалительные реакции [18–21]. ПОЛ клеточных мембран преимущественно повреждает фосфолипиды с полиненасыщенными жирными кислотами: незаменимые ω -3,6,9-линоленовую, ω -3,6-линолевую и ω -6-арахионовую жирные кислоты, от которых в значительной мере зависит пластичность и функциональная активность мембран и ассоциированных с ними ферментов. Именно развивающаяся на фоне липотоксичности мембранопатия ответственна за снижение активности всей метаболической карты и активацию апоптоза гепатоцитов, снижение толерантности гепатоцитов к ксенобиотикам [22].

Печень также использует часть СЖК, как субстрат для синтеза холестерина, стероидов, желчных кислот, простагландинов, простаглицлина и тромбосана. Однако большую часть избыточных СЖК печень утилизирует в свободные ди- и триглицериды, ЛПОНП и фосфолипиды, которые далее включаются в состав клеточных мембран или транспортируются в другие органы и висцеральную жировую клетчатку. Вне инсулинорезистентности и ожирения содержание ТГ и холестерина в печени определяется потребностями организма и тонко регулируется. Например, большая, но ограниченная во времени стрессорная нагрузка приводит к активации липолиза и росту концентрации СЖК, увеличению синтеза холестерина, фосфолипидов, стероидов и желчных кислот и, следовательно, к увеличению содержания ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП в печени и крови. По окончании нагруз-

ки избыточные липиды утилизируются или выводятся из организма. Активация адренореактивных структур у человека, не имеющего генетических дефектов обмена липидов, приводит к стойкой атерогенной дислипидемии только в случаях, если: 1) вследствие хронического стресса, гипертонии или возрастной инволюции активация симпатической нервной системы становится постоянной; 2) нарушается механизм выведения избытков холестерина вследствие переизбытка или ожирения. Характерно, что симпатическая активация также формирует и пищевое поведение, направленное на употребление продуктов с высоким содержанием жиров и холестерина, что и приводит к ожирению. Однако длительная активация симпатической нервной системы может приводить к атерогенной дислипидемии и НАЖБП даже в тогда, **когда** поступление липидов и холестерина с пищей крайне ограничено, как это было, например, у жителей блокадного Ленинграда во время Великой Отечественной войны. По-видимому, близкий механизм формирования ЖБП имеет место при нервной анорексии, диетическом голодании или голодании на фоне приема центральных аноректиков (сIBUTРАМИНА). Аналогичные метаболические сдвиги вызывают эмоциональный стресс, курение, злоупотребление кофе, отсутствие физической нагрузки, употребление мягкой воды, лишенной кальция и магния, а также прием пищи с большими перерывами и в больших количествах. Все эти факторы так или иначе ассоциированы с активацией симпатической нервной

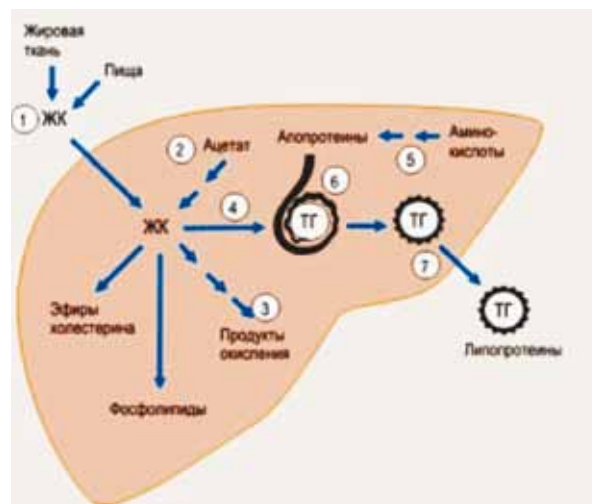


Рис. 3. Схема метаболизма триглицеридов

системы, которая и служит основным триггером атеросклероза и инсулинорезистентности.

Наиболее слабым и подверженным генетическому полиморфизму звеном в цепочке мобилизации холестерина из плазмы при активации симпатической нервной системы, старении или ожирении является недостаточное количество или недостаточная аффинность ЛПНП-рецепторов, которые расположены на синусоидальной мембране гепатоцитов, что приводит к нарушению захвата циркулирующих ЛПНП и ЛПНП. Принципиальное значение количества и функционального ЛПНП-рецепторов для утилизации избытков холестерина было впервые показано Brown M.S., Goldstein J.L., которые за исследования в области регуляции метаболизма холестерина в 1985 году получили Нобелевскую премию. При генетически детерминированном дефекте, ожирении и постоянном приеме жирной животной пищи ЛПНП-рецепторы блокируются избытком липидов и их количество уменьшается по механизму обратной связи, приводя к стойкой гиперлипидемии (рис. 4).

Таким образом, при инсулинорезистентности печень, в норме не участвующая в депонировании избыточного жира, аккумулирует ТГ и эфиры холестерина, прежде всего вследствие их экспансии из депо при активном липогенезе, по причине нарушения функционального состояния клеточных мембран и ухудшения трансмембранной экскреции липидов, а также – для восстановления собственных фосфолипидов клеточных мембран, поврежденных ПОЛ. Как причина системного провоспалительного статуса и форсированного атерогенеза, ПОЛ сегодня рассматривается и как основной триггер прогрессирования НАЖБП и причина развития НАСГ [23].

НАЖБП развивается при заболеваниях различной этиологии, не связанных с инсулинорезистентностью или ожирением, объединяемых общим патоморфологическим феноменом: жировой инфильтрацией паренхимы печени с присоединением асептического воспаления и последующим фиброгенезом. В этих

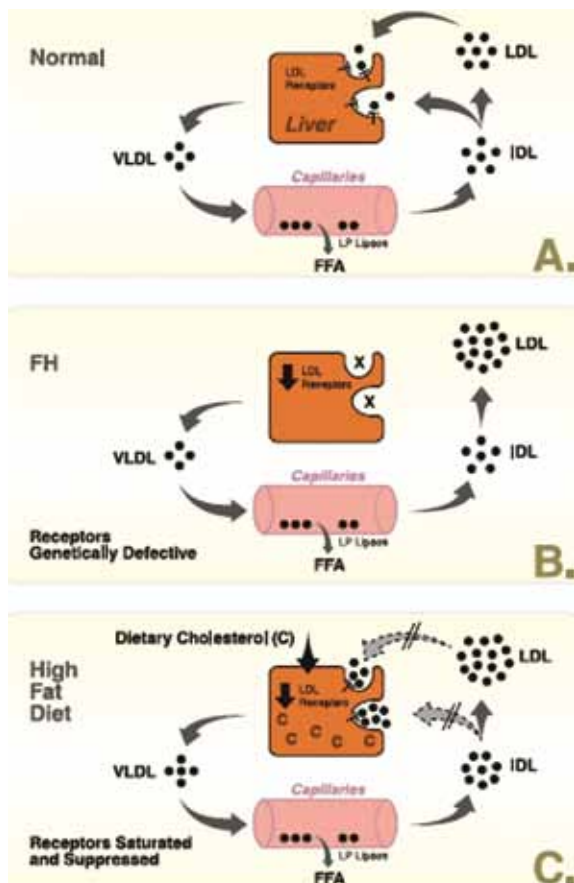


Рис. 4. Механизм контроля продукции и утилизации ЛПНП и ЛПВП из плазмы при помощи печеночных ЛПНП-рецепторов (по Brown M.S., Goldstein J.L. Nobel lecture, 9 December, 1985)

случаях НАЖБП принято называть «вторичной» (табл. 1).

В зависимости от этиологии НАЖБП развивается на фоне включения или «перевеса» в сторону одного или нескольких метаболических механизмов, действие которых способствует увеличению содержания триглицеридов и холестерина в паренхиме печени (рис. 5).

Среди этих механизмов выделяют:

- повышенное поступление ТГ или жирных кислот из пищи или жировой ткани (наряду с инсулинорезистентностью может быть обусловлено терапией глюкокортикоидами, экстремальным голоданием);
- усиление синтеза СЖК в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилеонастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования ЛПОНП (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина);

Таблица 1. Этиология неалкогольной жировой болезни печени (Harrison)

Крупнокапельная жировая инфильтрация
Сахарный диабет*
Ожирение*
Белково-энергетическая недостаточность
Полное парентеральное питание*
Еюноилеонастомоз
Лекарственные средства*: мототрексат, НПВП, ацетилсалициловая кислота, ретинол, глюкокортикоиды, амиодарон, антагонисты кальция, эстрогены, парацетамол, верапамил, тетрациклин
Мелкокапельная жировая инфильтрация
Вирусный гепатит С
Синдром Рейе
Острая жировая дистрофия беременных
Ямайка рвотная болезнь, квашиоркор
Лекарственные средства*: вальпроевая кислота, тетрациклин,

*Могут вызвать НАСГ



Рис. 5. Ключевые процессы метаболизма липидов

- подавление окисления СЖК (холестаза, генетические нарушения глюкуронизации);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни).

Как при первичной, так и при вторичной НАЖБП накопление липидов в печени приводит к ухудшению качества желчи и увеличению риска желчно-каменной болезни (ЖКБ). Установлено, что при ожирении, сахарном диабете 2 типа и переизбытке животных жиров увеличение массы жира тела на 1 кг увеличивает объем экскретируемого в желчь холестерина приблизительно на 20 мг/сут. Перенасыщение желчи холестерином приводит к его кристаллизации и образованию камней, поскольку секрция веществ, обеспечивающих рас-

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

творимость холестерина в желчи (эндогенных желчных кислот и/или эссенциальных фосфолипидов с полиненасыщенной ω -3,6,9-линоленовой жирной кислотой), не только не увеличивается пропорционально сатурации холестерина, но, как правило – уменьшается (рис. 6 и 7).

На молекулярном уровне важнейшей причиной увеличения секреции холестерина в желчь является UP-регуляция гена, кодирующего активность ключевого фермента синтеза холестерина гепатоцитами – ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 8).

Увеличение секреции холестерина гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению секреции первичных желчных кислот – развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина (рис. 9). В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Таким образом, не удивительно, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией частота ЖКБ в 1,5 раза превышает среднюю во взрослой популяции, а в возрасте старше 71 года ЖКБ болеют около 14,3% жителей Европы и чаще – мужчины с ССЗ [25]. У представителей некоторых рас и этнических групп возможно также генетически детерминированное увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы: например, известна зависимость частоты ЖКБ от степени экспрессии американо-индейского гена.

Накопление холестерина в гепатоцитах может также происходить при DOWN-регуляции ключевого фермента CYP7 α цитохрома P450. При помощи CYP7 α в гепатоцитах из холестерина ежедневно синтезируются около 500 мг новых желчных кислот взамен тех, что были выведены с фекалиями (около 5% общего пула). Этот метаболический путь является основным не только для синтеза желчных кислот, но и для утилизации избытков холестерина, поскольку приводит к утилизации около 80% холестерина, циркулирующего в плазме. Интересно, что синтез желчных кислот более активно протекает в гепатоцитах III зоны печеночной дольки [26]. Напротив, реабсорбируемые из кишечника и плазмы желчные кислоты концентрируются в гепатоцитах перипортальной зоны [27]. Активность CYP7 α увеличивается при уровне холестерина в рационе более 2%, и происходит это посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента [28]. Активная реабсорбция желчных кислот из кишечника тормозит CYP7 α и синтез желчных кислот холестерина в гепатоцитах. Цель этого тонкого механизма – защита гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления желчных кислот, обладающих токсичным детергентным действием [29].

На первый взгляд, это плохо и должно увеличивать литогенность желчи вследствие снижения секреции желчных кислот. Однако *in vivo* так не

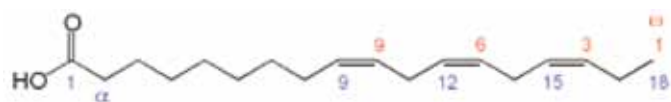


Рис. 6. Незаменимая полиненасыщенная линоленовая жирная кислота

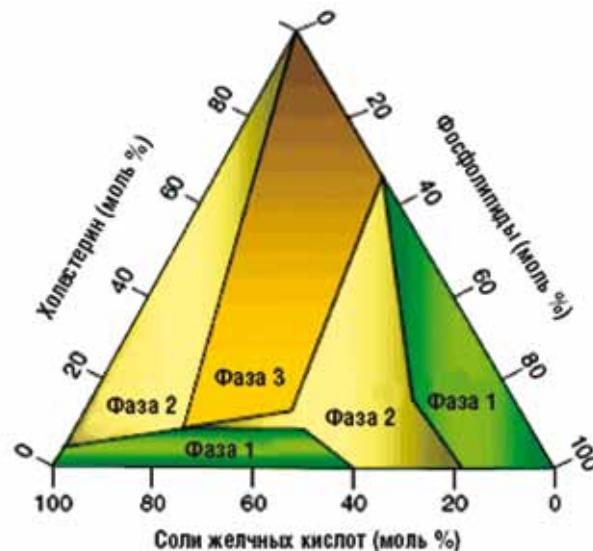


Рис. 7. Диаграмма стабильности смешанных мицелл, состоящих из ХС+ЖК+ФХ, в зависимости от молярной концентрации этих компонентов в желчи. Наиболее стабильные мицеллы образуются в фазе 1 (зеленый цвет) при высокой концентрации ЖК либо высокой концентрации ФХ [24]



Рис. 8. Содержание желчных кислот в желчи здоровых людей (А) и пациентов с желчно-каменной болезнью (Б) [25]

происходит (рис. 10). Изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза желчных кислот недавно привело к более тонкому пониманию ключевого регулирующего влияния желчных кислот на метаболизм холестерина, триглицеридов и самих себя. В 1999 году [30-32] почти одновременно были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что соли желчных кислот являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXR α (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в

секреции, транспорте и метаболизме первичных желчных кислот, холестерина и триглицеридов как в гепатоцитах, так и в плазме. Подавление синтеза новых желчных кислот в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации желчных кислот, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Однако стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата желчных кислот из плазмы посредством переносчиков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1), и активиру-

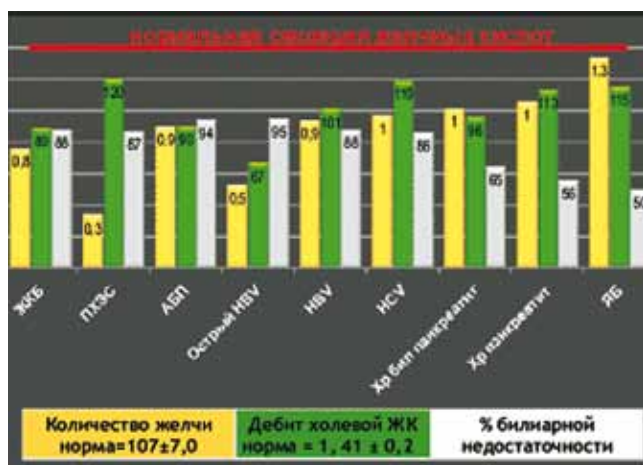


Рис. 9. Частота билиарной недостаточности при различной патологии органов пищеварения (модифицировано по В.А. Максимова, А.Л. Чернышеву, К.М. Тарасову, 2009)

ет экскрецию солей желчных кислот в первичные желчные каналы переносчиком BSEP (ABCB11). Одновременно стимуляция FXR активирует переносчик MDR3, секретирующий в желчь фосфатидилхолин. Таким образом, интегрально активная энтерогепатическая циркуляция обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов от токсичности желчных кислот при одновременном уменьшении сатурации холестерина в желчи и снижении риска образования желчных камней [33,34]. При вторичной НАЖБП у больных с синдромом мальабсорбции в процессе энтеро-гепатической циркуляции происходит перманентная потеря желчных кислот, которая, как это ни парадоксально, также приводит к накоплению в печени триглицеридов и ЛПОНП, которые ежедневно расходуются на синтез холестерина и новых желчных кислот (рис. 11).

Активация FXR предотвращает накопление триглицеридов и ЛПОНП в печени, висцеральной клетчатке и плазме. При этом в печени действительно накапливается холестерин, который в данный момент «не нужен»

для синтеза желчных кислот. Однако одновременно стимуляция FXR активирует экскрецию не этерифицированного холестерина в желчь при помощи переносчика ABCG5/8 [35]. Позднее было установлено, что эндогенные желчные кислоты также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G-протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов [36]. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление желчных кислот к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие инсулинорезистентности путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке. Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой не только образования желчных камней, но и развития жировой болезни печени с «липидным квартетом» и инсулинорезистентностью [37–39]. Предполагают, что у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа эндокринная функция жел-



Рис. 10. Эндокринная функция желчных кислот (модифицировано по S.M. Houten, M. Watanabe, J. Auwerx, 2006)

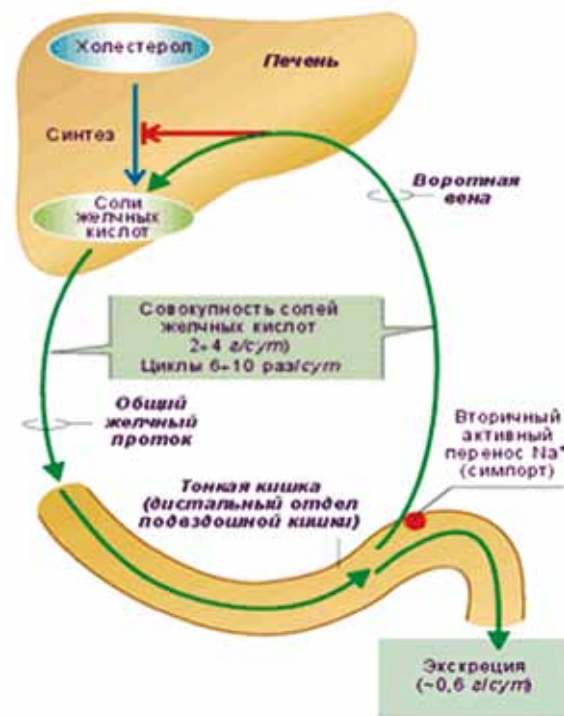


Рис. 11. Схема энтерогепатической циркуляции желчных кислот

ных кислот может быть нарушена изначально. Тонкие механизмы этих нарушений пока не установлены. Очевидно одно – развивающаяся при инсулинорезистентности НАЖБП и «растворенные» в популяции генетически детерминированные дефекты липидного обмена являются сегодня причиной более высокой частоты ЖКБ у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, чем у больных с простым экзогенно-конституциональным ожирением. Так, в США среди больных с ожирением частота метаболического синдрома и ЖКБ составляет 20%, а в Мексике – 60% [40,41]. У женщин риск ЖКБ связан с накоплением триглицеридов, а у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [42].

Действительно, в странах с эпидемическим ростом заболеваемости сахарным диабетом и ЖКБ присутствуют не только общие социально-экономические предикторы атерогенеза, но и близкие особенности экологической обстановки и структуры питания, способствующие НАЖБП и холелитиазу. Так, в десятку мировых лидеров не только по абсолютному числу жителей, страдающих сахарным диабетом 2 типа, но и по ежегодному приросту больных ЖКБ, за исключением постиндустриальных, но обладающих существенной неоднородностью населения США, Японии и Италии, входят преимущественно страны с развивающейся экономикой: Индия, Китай, Индонезия, Пакистан, Россия, Бразилия, Бангладеш (ВОЗ, 2006) (рис. 12).

Общие для этих стран: 1) средний уровень доходов населения; 2) недавно начавшийся процесс активной урбанизации и необходимость для еще недавно сельского населения в течение жизни 1-2-х поколений адаптироваться к высокой стрессовости жизни в мегаполисе; 3) урбанистический литогенный и атерогенный рацион питания и 4) высокий уровень токсического загрязнения окружающей среды и продуктов питания приводят к срыву генетически детерминированных механизмов активной экскреции холестерина и поддержания его растворимости в желчи [43–45].

Среди экологически опосредованных триггеров НАЖБП и ЖКБ общим для таких стран, как Россия, является загрязнение тяжелыми металлами и диоксинами [46]. Например, в таком неблагоустроенном мегаполисе, как Москва, по данным Мосэкомониторинга, 100% жителей живут в условиях «высокого и очень высокого» загрязнения воздуха: в 1 кубометре содержится 6-7 мг диоксида азота, диоксида серы, формальдегида и органических соединений хлора, ртути и свинца, мышьяка и т.д. [Авалиани С., Ревич Б., 2009]. Попадая внутрь организма с воздухом и водой, диоксины или органические соединения свинца из автовыхлопа включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах и органеллах клеток, разрушая их полиненасыщенные фосфолипиды и нарушая функциональное состояние мембран. В печени органические соли свинца нарушают синтез гема и снижают активность микросомальных оксидаз – ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков: С-редуктазы и СYP450, в частности, СYP 1A2 и 3A4, находящихся в эндоплазматическом ретикуле гепатоцитов и ответственных за окисление субстратов из окружающей среды, а также СYP2A6, 2C19, 2D6, 2E6, 2D6, участвующих в окислении около 30 лекарств. Посредством блокады митохондриальной феррохелатазы свинец вызывает митохондриальную цитопатию и сни-

Рейтинг 10 ведущих причин потери здоровья в странах со средним уровнем доходов населения: страны "2" мира (ВОЗ, 2006)



- Артериальная гипертензия
- Курение
- Ожирение
- Дефицит физической активности
- Злоупотребление алкоголем и ПАВ
- Сахарный диабет
- Высокий холестерин
- Венерические заболевания
- Дефицит растительных продуктов в рационе
- Бытовые загрязнения
- Экологические загрязнения

Рис. 12. Ведущие причины потери здоровья населения (ВОЗ, 2006)

жение уровня метаболической активности гепатоцита по всем направлениям [47].

Органические соли свинца также непосредственно нарушают детоксикацию ксенобиотиков, желчных кислот и продуктов перекисного окисления липидов, поскольку они истощают гепатоцит по содержанию глутатионпероксидазы и сульфотрансферазы – ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков. Однако важнейшим механизмом, реализующим особую роль соединений свинца в развитии НАЖБП, служит его универсальная способность избирательно накапливать в печени холестерин и липиды, вызывая тем самым формирование НАСГ и билиарной недостаточности (рис. 13). Последствия хронической экологической интоксикации существенно снижают толерантность печени в отношении НАЖБП и ЖКБ у пациентов групп риска:

- употребляющих алкоголь;
- людей, работающих во вредных условиях;
- больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом;
- длительно принимающих гепатотоксичную лекарственную тера-

пию (туберкулостатики, НПВП, фибраты, кетоконазол, пероральные контрацептивы);

- беременных женщин;
- пациентов, придерживающихся элиминационных безжировых диет, голодающих или получающих несбалансированный рацион питания.

Общими признаками такого несбалансированного стеатогенного и литогенного рациона современных горожан можно считать:

- обилие продуктов с высоким содержанием рафинированных «легких» углеводов, насыщенных и жареных трансжиров;
- дефицит продуктов, содержащих незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды и антиоксиданты;
- недостаточное количество природных холеретиков и балластной растительной клетчатки;
- отсутствие биологически активной чистой питьевой воды.

При указанном рационе и характере питания с практически непрерывным постпрандиальным состоянием, провоспалительный статус организма,

гиперлипидемия и мембранопатия ежедневно поддерживаются питательным дисбалансом и приводят к НАЖБП раньше, чем развивается морбидное ожирение, приводя к инсулинорезистентности при относительно небольшом ИМТ. Таким образом, провоспалительное состояние, поддерживаемое питанием, также является патогенным фактором в развитии форсированного атерогенеза, инфекционных, нейро- и гепатотоксических осложнений ожирения и сахарного диабета [48,49].

Избыток насыщенных и транс-жиров при недостатке эссенциальных фосфолипидов с полиненасыщенными жирными кислотами в рационе является критическим фактором прогрессирования как самого ожирения, так и его осложнений. В ряде масштабных проспективных обсервационных исследований с изучением динамики массы тела с течением времени в зависимости от исходного потребления жиров и у мужчин, и у женщин была показана положительная корреляция между исходным процентным содержанием жира в пище и последующей прибавкой массы тела. Успешное снижение массы тела после годичного применения программы контроля веса напрямую зависело от уменьшения потребления насыщенного жира с пищей. Напротив, снижение

общего содержания жиров (менее 30%) и содержания насыщенных жиров (менее 10%) в пище сопровождается достоверным снижением риска НАЖБП и сахарного диабета [50]. При этом высокое содержание в пище длинноцепочечных ω -3 жирных кислот при ожирении защищает от развития метаболического синдрома и воспаления уже с раннего возраста [51]. Активацию оксидативного стресса и синтез воспалительных цитокинов также способно нивелировать употребление в пищу антиоксидантов, небольших доз алкоголя и некоторых растительных флавоноидов [46].

Понимание многофакторности НАЖБП и механизмов формирования ассоциированной с ней полиморбидности позволяет **терапевту** и врачу общей **практики** адекватно оценить ее прогноз, выбрать необходимую цель и расставить приоритеты как фармакологического, так и нелекарственного **лечения**. Очевидно, что при любой форме НАЖБП его прогноз и клинические характеристики будут тесно связаны с устранением основной и, часто – инвалидизирующей причины жировой инфильтрации: инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперлипидемии и мальабсорбции. Таким образом, ведущую роль в **лечении** (особенно больных с НАСГ) в кли-

нической **практике** должны играть специалисты – эндокринолог, кардиолог и гастроэнтеролог. Очевидно, что роль **терапевта** или врача общей **практики** заключается в другом.

Во-первых, как врач, имеющий наиболее тесный контакт с пациентом, **терапевт** имеет возможность с самого начала проводить скрининг НАЖБП в группах риска (при висцеральном ожирении и метаболическом синдроме, у работников вредных производств, у пациентов, получавших масштабную терапию туберкулеза, гиперлипидемии, **лечение** пероральными контрацептивами и др.).

Во-вторых, важнейшая роль **терапевта** заключается в мониторинге и обеспечении высокой комплаентности больных к немедикаментозному **лечению** и фармакотерапии причин НАЖБП.

В-третьих, в современных условиях только терапевт имеет реальную возможность организации ранней профилактики НАЖБП, разъясняя пациентам необходимость борьбы с факторами риска сахарного диабета 2 типа, преимущества здорового образа жизни, знакомя с концепцией заботы о печени и здоровом «функциональном» питании жителя мегаполиса. И, наконец: учитывая общие механизмы формирования и прогрессирования жировой инфильтрации печени, терапевт может самостоятельно применять все известные методы патогенетического **лечения** НАЖБП.

Сегодня одним из приоритетов фармакотерапии НАЖБП является применение гепатопротекторов, обладающих активным антиоксидантным в отношении ПОЛ, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом [52,53]. Несмотря на вариабельность понимания проблемы (в общей практике термин «гепатопротекторы» нередко объединяет как лекарственные, так и галеновые препараты и БАДы с гепатотропной активностью и совершенно разными механизмами действия) к настоящему времени при НАЖБП научно доказана эффективность препаратов силимарина и эссенциальных фосфолипидов, содержащих

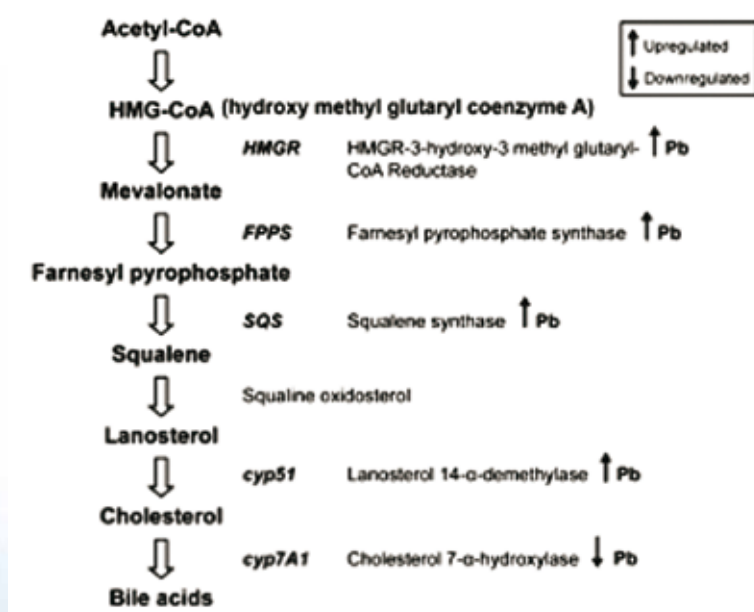


Рис. 13. Влияние свинца на синтез холестерина в печени (по A. Mudipalli, 2007)

полиненасыщенные длинноцепочечные ω -3 жирные кислоты.

Основными механизмами гепатопротекторного действия силимарина являются:

- антиоксидантная активность, приводящая к уменьшению ПОЛ и его последствий, защищающая ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав эссенциальных фосфолипидов клеточных мембран, от окисления свободными радикалами;
- способность стимулировать регенераторный потенциал и синтез белка в гепатоцитах посредством ускоренного образования рибосом.

Оба механизма приводят к улучшению состояния клеточных мембран гепатоцитов и всех функций печени. В более поздних экспериментах было также показано противовоспалительное и антифибротическое действие силимарина, которое развивается вследствие блокады ЦОГ-2 и целого ряда других цитокинов (в частности, TNF- α и лейкотриена B4). Благодаря развитию методов молекулярной генетики удалось также показать, что противовоспалительное действие силимарина опосредуется через блокаду в гепатоцитах и звездчатых клетках ядерного фактора κ B – ключевой молекулы, стимулирующей активность воспаления, фиброгенеза и зависимого от Т-лимфоцитов иммунного ответа. На экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина скорости фиброзной трансформации ткани печени, что связывается как с повышением клиренса свободных радикалов, так и с непосредственным подавлением синтеза коллагена. Доказано, что у пациентов с НАЖБП терапия силимарином приводит к уменьшению инсулинорезистентности и уменьшению выраженности маркеров системного воспаления и, следовательно, имеет не только «гепатопротекторный» потенциал, но и может рассматриваться как лечение, на-

правленное на атерогенез [54-56].

К сожалению, терапия стандартизованными препаратами силимарина в эффективных для НАЖБП дозах (800-1000 мг в сутки) требует врачебного контроля, поскольку у 2-10% больных на фоне лечения развивается тошнота, головная боль, слабость, метеоризм и послабление стула. Терапия силимарином может привести к неблагоприятному лекарственному взаимодействию, поскольку *in vitro* силимарин подавляет активность CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C9 [57,58]. Кроме того, при длительном применении у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени силимарин может стать причиной нарушения II фазы печеночного метаболизма и развития паренхиматозно-канальцевого холестаза, так как метаболизируется в гепатоцитах путем энергезависимого связывания с гиалуроновой кислотой или сульфурирования и «нагружает» в гепатоците молекулярные системы активного транспорта в желчь органических анионов и желчных кислот [59,60]. В большинстве случаев этого не происходит, однако очевидно, что стандартизованные препараты силимарина по безопасности уступают монокомпонентным гепатопротекторам на основе эссенциальных фосфолипидов, содержащим диланолеилфосфатидилхолин (ДЛФХ). Эссенциальные фосфолипиды являются структурно-функциональной единицей клеточных мембран и обеспечивают их пластичность и высокую функциональную активность. Эффективность ДЛФХ при НАЖБП обусловлена блокадой ПОЛ – активным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Благодаря наличию полиненасыщенных связей ДЛФХ обладает способностью встраиваться в клеточные мембраны и заменять в них фосфолипиды, разрушенные под влиянием оксидативного стресса, цитокинов, алкоголя и экологических токсинов. Таким образом, терапия ДЛФХ, как минимум, двумя путями нивелирует мембранопатию, развившуюся вследствие оксидативного стресса и системно уменьшает провоспалительное состо-

яние организма. В печени ДЛФХ активирует триглицеридлипазу, улучшает работу митохондрий и эндоплазматического ретикулума, что приводит к нормализации метаболизма и экскреции липидов. При длительном применении ДЛФХ подавляет воспаление и фиброгенез, препятствует апоптозу гепатоцитов [61-63]. Среди препаратов, содержащих ДЛФХ, для лечения НАЖБП наиболее целесообразен выбор Эссенциале форте Н, который:

- является монокомпонентным и не содержит других лекарственных веществ и витаминов, которые могут вызывать гиперчувствительность у пациентов;
- единственный из препаратов ДЛФХ содержит 76% эссенциальных фосфолипидов;
- имеет широкую доказательную базу по эффективности и безопасности;
- имеет широкий спектр показаний к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая **болезнь** печени различной этиологии, токсические и алкогольные поражения печени, токсикоз беременности, радиационный синдром, псориаз;
- может широко применяться для восполнения диетического дефицита эссенциальных фосфолипидов и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, не увеличивая калорийность рациона.

В практике терапевта применение Эссенциале форте Н при НАЖБП является патогенетически обоснованным: улучшает течение и прогноз жировой инфильтрации печени, инсулинорезистентности, липидный профиль, купирует субъективные симптомы сопутствующих нарушений пищеварения [52,53]. Применение Эссенциале форте Н у больных с НАЖБП, особенно получающих терапию статинами и фибратами, улучшает растворимость холестерина в желчи и уменьшает риск развития ЖКБ.

ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н – СТРОИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Показания к применению

устранение отсутствия аппетита, ощущения тяжести в правом подреберье в результате токсического повреждения печени, несбалансированного питания, при острых и хронических гепатитах, включая алкогольную болезнь печени, лекарственные поражения печени, токсические гепатиты и стеатоз печени (жировая дистрофия печени),

Способ применения и дозы

- ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н предназначен для применения у взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 43 кг).
- Разовая доза составляет 2 капсулы (600 мг эссенциальных фосфолипидов).
- Суточная доза составляет по 2 капсулы 3 раза в день (1800 мг эссенциальных фосфолипидов).
- ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н нужно принимать, не разжевывая, вместе с пищей, запивая обильным количеством воды (например, стаканом воды).
- Продолжительность приема не ограничена.

Побочные действия

Иногда - боли в желудке, легкое послабление стула

Редко - диарея

Очень редко - аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы

Частота неизвестна - зуд

Прием ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н должен быть прекращен в случае возникновения вышеперечисленных побочных эффектов, особенно, в случае повышенной чувствительности. Пациент должен обратиться к врачу, который оценит серьезность симптома и примет адекватные меры для его устранения.

Противопоказания

- больные с известной чувствительностью к фосфатидилхолину и/или к любому компоненту препарата.

Особые указания

Из-за содержания соевого масла, лекарственное средство может вызвать аллергическую реакцию см. «Побочные действия».

Применение в педиатрии

Так как специальные исследования ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н не проводились, данный препарат нельзя применять у детей младше 12 лет.

Беременность и период лактации

Препараты из соевых бобов широко используются в пище, и не было отмечено никакого риска от их приема в период беременности. Специфические результаты исследований отсутствуют. По этой причине, ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н не рекомендуется принимать во время беременности и кормления грудью.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



KZ.OTS.11.01.01

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
г. Алматы, 050016, ул.Кунаева 21Б
тел.: +7 (727) 244-50-96, 244-50-97
факс: +7 (727) 258-25-96
www.sanofi-aventis.com

SANOFI

РК-ЛС-5-№016211 от 10.06.2010 г.
Разрешение на рекламу № 2862 от 21.02.2011 г.

Современные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени



Глуценко С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В настоящее время неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) рассматривают как наиболее частую патологию печени, которая, по данным исследований, проведенных в Италии и Японии, составляет от 3 до 58%. Такой диапазон обусловлен социально-экономическими различиями между изучаемыми группами.

Отличительной особенностью НАЖБП служит тот факт, что она встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрастной категории 40-60 лет с признаками метаболического синдрома. Сложность диагностики НАЖБП обусловлена малосимптомным течением заболевания, а использование биохимических показателей малоспецифично. Ультрасонографический метод исследования позволяет получить информативные результаты. УЗ-признаками НАЖБП служат: диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек; нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхо-сигнала. Если содержание жира в печени более 30%, то метод УЗИ характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП: специфичность составляет 89%, чувствительность – 93%.

Несмотря на большое количество работ, посвященных НАЖБП, много принципиально важных вопросов остаются неизученными. Одним из важных и малоизученных механизмов развития заболевания является гипергомоцистеинемия. В единичных исследованиях на жи-

вотных показано участие гомоцистеина в развитии фиброза печени. Влияние гипергомоцистеинемии обусловлено повреждающим действием окислительного стресса, нарушением выделения оксида азота, изменением гомеостаза и активацией воспалительных процессов в печени. Непосредственно повреждая внутреннюю артериальную выстилку, гомоцистеин также угнетает синтез оксида азота и сульфатированных гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов. При гипергомоцистеинемии снижается синтез простациклина, повышается синтез интерлейкина-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к развитию тромбоваскулярной патологии и гипоперфузии тканей.

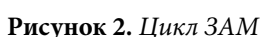
Уровень гипергомоцистеинемии также имеет тенденцию к увеличению параллельно с тяжестью стеатогепатита. Одним из факторов развития нарушений служит дефицит фолиевой кислоты в гепатоцитах. Известно, что внутриклеточный пул фолиевой кислоты участвует в регуляции метаболизма гомоцистеина, повышение уровня которого сопровождается снижением концентрации S-аденозилметионина (SAM),

что изменяет клеточный метаболизм липидов, вызывая активацию факторов транскрипции в печени и усиление биосинтеза холестерина. В то же время фолиевая кислота эффективно подавляет НАДФ, что приводит к уменьшению перекисного окисления липидов, снижая гипергомоцистеин-индуцированное повреждение печени. Однако механизмы, ответственные за прогрессирование стеатоза в стеатогепатит, все еще плохо изучены. Предикторами перехода стеатоза печени в стеатогепатит являются фактор некроза опухоли α (ФНО-α), IL-6, IL-8. Гипергомоцистеинемия приводит к активации ФНО-α, увеличению выработки провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), повышает внутриклеточный уровень супероксиданиона, вызывая окислительный стресс, что приводит к усилению апоптоза и нарушению синтеза липидов. Как следствие, происходит накопление липидов и развитие гиперхолестеринемии (рис. 1).

Другие исследования показали, что пациенты с болезнями печени имеют нарушенную способность преобразовывать метионин в SAM из-за снижения активности метионинаденозилтрансферазы.

S-аденозилметионин – кофактор, принимающий участие в ре-

Метионин (Met) преобразуется в гомоцистеин через S-аденозилметионин (AdoMet) и S-аденозилгомоцистеин (AdoHcy). Преобразование в AdoMet катализируется ферментом метионин-аденозилтрансферазой. AdoMet использует свои метильные группы в большом количестве реакций, катализируемых десятками метилтрансфераз. Таким образом, AdoHcy гидролизуется в форме гомоцистеина и аденозина через цикл реакций, катализируемых ферментом S-аденозилгомоцистеингидролазой. Метилирование ГЦ в форме метионина катализируется двумя ферментами: метионинсинтазой (MS) и бетаин-метилтрансферазой (BHMT). ГЦ в присутствии серина с помощью фермента цистатионин b-синтегазы (CBS) превращается в цистатионин. Цистатионин затем гидролизуется в форме цистеина, предшественника синтеза глутатиона (GSH).



В то же время фолиевая кислота также уменьшает перекисное окисление липидов, эффективно

Таким образом, в патогенезе развития НАЖБП выделяют много звеньев, некоторые из них нуждаются в дальнейшем изучении для разработки новых подходов к диагностике и лечению данной патологии.

**Список литературы
находится в редакции.**

Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее



Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И.

Кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

В последние годы во многих странах мира отмечается рост количества больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) – самостоятельной нозологической формой хронического поражения печени невирусного и неалкогольного генеза, для которого характерна жировая дистрофия печени с воспалительно-некротическими изменениями ее паренхимы и стромы.

По выражению U. Leuschner (2003), «НАСГ = АСГ – алкоголь». Среди причин хронического прогрессирующего поражения печени НАСГ занимает 4-е место, значительно опережая вирусный гепатит В.

Рост заболеваемости НАСГ обусловлен увеличением количества больных с ожирением, метаболическим синдромом и другими нарушениями обмена веществ. Заболевание чаще диагностируют у женщин в возрасте 41–60 лет, особенно при наличии инсулиннезависимого сахарного диабета и ожирения.

Основными факторами внешней среды, влияющими на риск формирования НАСГ, являются: высококалорийная диета; стресс, сопровождающийся гиперфагической реакцией (аномальные типы пищевого поведения и переедания, приводящие к ожирению); низкая физическая активность, воздей-

ствие токсичных ксенобиотиков окружающей среды и др.

Примерно у 40 % пациентов с НАСГ не удается обнаружить факторы риска развития заболевания.

Независимыми предикторами тяжелого прогрессирующего течения НАСГ являются: возраст старше 45 лет; женский пол; ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$); сахарный диабет 2 типа; индекс ИР > 5 ; увеличение активности АЛТ более чем в 2 раза; уровень триглицеридов (ТГ) $> 1,7 \text{ ммоль/л}$; наличие артериальной гипертензии; фиброз; генетические факторы (дефекты β -окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, наличие определенных локусов антигенов системы HLA) и др.

НАСГ обычно характеризуется доброкачественным и бессимптомным течением с неспецифической клинической картиной.

В лечении НАСГ патогенетически оправдано дифференцированное назначение гепатопротекторов, обладающих выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, мембранопротекторными, иммуномодулирующими свойствами, оказывающих положительное терапевтическое воздействия на многие звенья патогенеза заболевания.

Одним из таких является гепатопротектор Антраль, который более 10 лет успешно используется в терапевтической и гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний гепатобилиарной патологии и характеризуется низкой токсичностью, продолжительным лечебным эффектом, отсутствием выраженных побочных явлений.

Антраль угнетает процессы ПОЛ, нейтрализует свободные радикалы в крови и тканях, ак-

тивировать эндогенную антиоксидантную систему организма. Имеются сообщения о позитивном влиянии Антраля на систему антиоксидантной защиты (АОЗ) при синдроме хронической усталости у больных с билиарной патологией: препарат восстанавливал равновесие про- и антиоксидантных систем, улучшал биохимические показатели у данных пациентов.

Препарат увеличивает уровень гликогена в печени, повышает синтез белка и фосфолипидов. При этом снижается проницаемость клеточных мембран, уменьшается степень поражения ядерного компонента гепатоцитов и клеток Купфера, стимулируются репаративные процессы в печени.

Активируя систему цитохромов, Антраль нормализует процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, восстанавливая энергетические процессы и функционирование монооксигеназных систем гепатоцитов, повышая активность метаболических процессов, конъюгацию и антитоксическую функцию печени.

Противовоспалительное, антиэкссудативное и анальгезирующее действие Антраля основано на способности препарата стабилизировать мембраны лизосомальных ферментов, уменьшать миграцию клеток в очаг воспаления, тормозить дегрануляцию базофильных гранулоцитов. Кроме того, он угнетает синтез и активность брадикинина, нейроактивных веществ, снижая тем самым чувствительность болевых рецепторов. Ангиопротекторное действие Антраля проявляется в восстановлении капиллярной гемоперфузии, улучшении микроциркуляции.

По данным литературы, Антраль успешно применялся для

коррекции патологии зрения у больных хроническими заболеваниями печени, при нарушении микроциркуляции у больных сахарным диабетом и гнойно-некротическими осложнениями (в сочетании с антиагрегантами).

Механизм иммуномодулирующего действия Антраля обусловлен способностью антраниловой кислоты, входящей в состав препарата, стимулировать продукцию эндогенного интерферона (ИФН), повышать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, восстанавливать нормальный иммунный статус. Под влиянием Антраля наблюдается увеличение количества Т-хелперов, нормализация иммунорегуляторного индекса (ИРИ), снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что способствует уменьшению выраженности метаболического токсикоза. Положительный терапевтический эффект Антраля на показатели иммунного статуса при гепатитах алкогольного генеза, остром и хроническом вирусном гепатите В, токсических гепатитах, хронических гепатитах и циррозе печени (ЦП) отмечали многие авторы. Антраль нормализует биохимические показатели печени, не оказывает желчегонного действия.

Было изучено влияние Антраля на течение хронического токсического и хронического алкогольного гепатитов, при этом было выявлено улучшение иммунных и клинко-биохимических показателей у этих групп больных в результате лечения. Так, у пациентов увеличилось содержание Т-хелперов, нормализовались показатели ЦИК, отмечалось снижение процессов липопероксидации – уменьшилась концентрация малонового диальдегида

(МДА), диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови.

Доказано, что Антраль улучшает клинко-биохимические показатели при сопутствующем хроническом панкреатите, улучшает репарацию слизистой оболочки, ускоряет заживление эрозий и язв слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Антраль обладает широким спектром фармакологической и терапевтической активности и оказывает гепатопротекторное, пролонгированное противовоспалительное, противоэкссудативное, антиоксидантное, иммуномодулирующее, жаропонижающее, ангиопротекторное действия (уменьшает микроциркуляторные нарушения). Препарат способствует уменьшению астеновегетативных нарушений, диспептического синдрома, улучшает аппетит, нормализует сон. Принимается внутрь по 0,2 г 3 раза в сутки после еды на протяжении 15-20 дней.

Цель исследования

Изучение клинической эффективности гепатопротектора Антраль при лечении пациентов с НАСГ.

Критерии включения: отсутствие алкогольного анамнеза и алкогольного стеатогепатита; наличие метаболического синдрома – избыточной массы тела ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$); гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия; минимальная степень активности цитолиза (АЛТ увеличена не более чем в 3 раза) и иммуновоспалительного синдромов; приверженность больных лечению.

Критерии исключения: наличие в крови положительных маркеров HCV, HBV, HDV – инфекции по результатам ПЦР; злоупотребление алкоголем; аутоиммунный гепатит; цирроз печени.

Материалы и методы исследования

Обследовано 28 больных с НАСГ умеренной степени активности, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении. Среди них – 8 мужчин и 20 женщины в возрасте от 28 до 52 лет. Избыточная масса тела отмечалась у 19 больных (ИМТ $31,2 \pm 0,08 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$)). У 4 (14,2 %) участников исследования отмечался сопутствующий сахарный диабет 2 типа.

Диагноз был верифицирован с помощью клинико-биохимиче-

ских, инструментальных, серологических методов исследования.

Все больные на фоне диеты №5, обогащенной липотропными ингредиентами и жирорастворимыми витаминами с ограниченным содержанием животных жиров и холестерина, получали гепатопротектор Антраль по 1 таблетке 3 раза в сутки после еды в течение 3-х недель пребывания в гастроэнтерологическом стационаре, затем амбулаторно на протяжении 1 месяца по 1 таблетке 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии.

Критерии эффективности лечения:

- динамика клинических проявлений;
- результаты биохимических и серологических методов исследования;
- показатели продуктов ПОЛ и АОЗ;
- показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты и их обсуждение

У 23 (82,1 %) больных отмечался астеновегетативный синдром,

Таблица 1. Динамика клинических синдромов у больных НАСГ умеренной активности до и после лечения

	До лечения	После лечения
Астеновегетативный синдром	23(82,1 %)	0
Диспептический синдром	22(78,5 %)	1(4,5 %)
Абдоминальный синдром	14(50 %)	3(21,4 %)
Дискомфорт в правом подреберье	21(75 %)	2(9,5 %)
Гепатомегалия	23(82,1 %)	2(8,7 %)
Спленомегалия	3(10,7 %)	2(66,6 %)

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АЛТ, ммоль/ч.л-1	$0,47 \pm 0,04$	$1,67 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,02^*$
АСТ, ммоль/ч.л-1	$0,35 \pm 0,06$	$1,84 \pm 0,08$	$0,47 \pm 0,01^*$
ЩФ, ммоль/ч.л-1	$1,51 \pm 0,20$	$3,1 \pm 0,25$	$1,45 \pm 0,24^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$16,95 \pm 0,81$	$25,42 \pm 0,37$	$18,06 \pm 0,48^*$
Альбумин, г/л	$48,2 \pm 1,8$	$38,12 \pm 0,52$	$45,42 \pm 0,54$
Холестерин, ммоль/л	$4,32 \pm 0,19$	$7,5 \pm 0,14$	$5,3 \pm 0,18^*$
β-липопротеиды, ед	$43,13 \pm 2,6$	$72,19 \pm 2,9$	$48,16 \pm 3,1^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,54 \pm 0,14$	$4,34 \pm 0,12$	$2,28 \pm 0,16^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,54 \pm 0,19$	$1,06 \pm 0,05$	$1,32 \pm 0,07^*$
ЛПНП, ммоль/л	$3,02 \pm 0,17$	$4,12 \pm 0,17$	$3,42 \pm 0,14^*$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,23 \pm 0,29$	$0,58 \pm 0,16$	$0,34 \pm 0,20^*$
Холестерин/ЛПНП (коэффициент атерогенности)	$2,52 \pm 0,05$	$4,34 \pm 0,12$	$2,98 \pm 0,09$
ГГТП, ммоль/ч.л-1	$4,1 \pm 0,18$	$6,1 \pm 1,2$	$5,4 \pm 0,17$
Глюкоза, ммоль/л	$5,23 \pm 0,65$	$6,19 \pm 0,32$	$5,63 \pm 0,42^*$
Тимоловая проба, ед.	$2,0 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,2^*$

* $p < 0,001$

проявляющийся в виде психоэмоциональной неустойчивости, нарушений сна, раздражительности, головной боли. Диспептический синдром наблюдался у 22 больных (78,5%), дискомфорт в правом подреберье – у 21 (75%) пациента, абдоминальный синдром – у 14 (50%) больных, гепатомегалия – у 23 (82,1%), телеангиоэктазии – у 7 (25%) больных (табл.1). У 4 (24,2%) больных заболевание протекало бессимптомно.

Среди биохимических синдромов печени преобладал цитолитический: уровень АЛТ была повышена в 2,6 раза, АСТ – в 2,4 раза у 71,4% пациентов ($p<0,001$), активность

γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) была повышена в 1,8 раза – у 42,8% ($p<0,05$). Гиперхолестеринемия отмечалась у 64,2% пациентов, гиперлипидемия – у 85,7%, гипербилирубинемия – у 39,2%. Иммуновоспалительный синдром проявлялся гипоальбуминемией у 7 (25%) больных и гипергаммаглобулинемией – у 8 (28,5%) больных (табл.2).

При серологическом исследовании крови методами ПЦР, ИФА на маркеры гепатотропных вирусов были получены отрицательные результаты.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 26 (92,8%) больных с НАСГ на-

блюдалась гепатомегалия с повышенной экзогенностью печени и различной степенью выраженности жировой инфильтрации. I степень стеатоза печени (по ультразвуковым критериям) наблюдалась у 25% пациентов, II – у 60%, III степень – у 15%.

При изучении показателей ПОЛ и АОЗ у больных НАСГ наблюдались изменения, характерные для «оксидативного стресса»: достоверное повышение первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности ферментного звена АОЗ – липовитаминов (табл. 3).

Нарастание уровней первичных продуктов ПОЛ (триеновые

Таблица 3. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
МДА, нмоль/мл	26,7 \pm 2,2	20,9 \pm 2,0*
ДК, мкмоль/мл	0,25 \pm 0,02	0,08 \pm 0,003*
ТК, мкмоль/мл	0,04 \pm 0,005	0,011 \pm 0,001*
ТТК, Д/мл	1,09 \pm 0,03	0,44 \pm 0,06
ОДК, мкмоль/мл	0,077 \pm 0,03	0,022 \pm 0,002
Общая антиоксидантная активность, ед.	0,5 \pm 0,02	0,06 \pm 0,04
Витамин А, мкмоль/мл	0,01 \pm 0,001	0,022 \pm 0,003*
Витамин Е, мкмоль/мл	0,08 \pm 0,01	0,3 \pm 0,04*
β -каротин, мкмоль/мл	0,03 \pm 0,003	0,08 \pm 0,01*

* $p<0,05$

Таблица 4. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с НАСГ умеренной активности до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
В-лимфоциты (CD20+)	19,42 \pm 1,11	13,23 \pm 0,64*
Т- лимфоциты (CD3+)	58,75 \pm 1,44	71,54 \pm 1,29*
Т-хелперы (CD4+)	36,22 \pm 0,89	43,04 \pm 1,02*
Т-супрессоры (CD8+)	24,10 \pm 0,62	32,12 \pm 0,67
ИРИ (CD4+/CD8+)	1,52 \pm 0,07	1,34 \pm 0,15
НК-клетки (CD16+)	18,25 \pm 1,19	16,62 \pm 0,8
Комплемент, ед.опт.плот.	0,65 \pm 0,03	0,98 \pm 0,05
IgA, г/л	2,83 \pm 0,18	1,8 \pm 0,2
IgG, г/л	16,31 \pm 0,73	13,8 \pm 0,4*
ЦИК, ед.опт.плот.	0,06 \pm 0,005	0,02 \pm 0,006

* $p<0,05$

конъюгаты (ТК), тетраеновые конъюгаты (ТТК), оксодиеновые конъюгаты (ОДК) отражает глубину изменений в системе свободно-радикального окисления липидов. Повышенное содержание МДА – до $27,2 \pm 2,1$ нмоль/мл у 75 % больных свидетельствует о снижении резистентности гепатоцитов и об интенсивности процессов ПОЛ, а снижение уровня жирорастворимых витаминов А, Е, β -каротина характеризует нарушение неферментного звена АОЗ.

При исследовании показателей иммунологического статуса у больных с НАСГ умеренной активности выявлен синдром иммунологического дефицита (табл. 4).

При изучении субпопуляционного состава мононуклеаров крови отмечалось снижение количества CD4+, CD3+, незначительное повышение содержания CD8+, CD20+, свидетельствующее о нарушении иммунологического статуса у пациентов с НАСГ ($p < 0,05$).

В результате лечения пациентов с НАСГ с применением препарата Антраль на протяжении 20 дней пребывания в стационаре отмечалась выраженная положительная динамика уже на 4–5-й день лечения: купированы астеновегетативный (100 %), диспептический синдромы (95,5 %), что свидетельствует об уменьшении синдрома метаболической интоксикации у этих больных. Болевой синдром умеренной интенсивности сохранился у 3 больных из 14 (21,4 %), ощущение дискомфорта в правом подреберье осталось у 2 пациентов из 21 (9,5 %).

Гепатомегалия после курса терапии наблюдалась у 2 больных из 23 (8,7 %).

У 9 из 19 больных с избыточной массой тела отмечалось снижение ИМТ до $27,1 \pm 0,08$ кг/м² ($p < 0,05$), у 10 наблюдалась положительная тенденция к снижению массы тела ($p > 0,05$).

На фоне лечения отмечалась нормализация показателей

глюкозы до контрольных у 45 % пациентов ($p < 0,001$), уровня холестерина у 66,6 %, триглицеридов – у 10,8 % больных ($p > 0,001$), ЛПНП в 1,4 раза ($p < 0,001$). Содержание ЛПВП увеличилось в 1,9 раза ($p < 0,001$).

При ультразвуковом исследовании больных после лечения отмечалось отсутствие стеатоза печени у 50 % пациентов, I степень стеатоза определена у 35 %, II степень – у 15 % больных.

У всех пациентов, получавших терапию препаратом Антраль, достоверно снизились или восстановились до контрольных значений показатели цитолиза, холестаза, иммуновоспалительного синдрома, что подтверждает его положительное влияние на мембрану гепатоцита и его органелл (митохондрий и рибосом) и свидетельствует о противовоспалительном, мембрано- и гепатопротекторном, репаративном действии препарата. Исчезновение гепатомегалии у 91,3 % пациентов также подтверждает выраженное гепатопротекторное действие препарата.

При изучении показателей продуктов ПОЛ/АОЗ через 10 дней лечения отмечалось отчетливое достоверное снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ.

Неферментное звено АОЗ характеризовалось достоверным восстановлением количества липовитамин – витамина Е ($p < 0,001$), витамина А ($p < 0,05$), β -каротина ($p < 0,01$), способных противостоять инициации ПОЛ под влиянием токсичных эндогенных и экзогенных метаболитов.

После проведенной терапии у больных с НАСГ наблюдалась нормализация иммунного статуса и уменьшение проявлений вторичного иммунодефицита уже к концу 2-й недели лечения: повысилось количество CD8+, CD3+, снизились CD20+, ИРИ, нормализовались уровни ЦИК, иммуноглобулинов А и G.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной терапевтической эффективности препарата Антраль при лечении больных НАСГ.

В литературе имеются сведения о профилактическом назначении препарата Антраль в очагах вирусных гепатитов (А+Е; А+В) и снижении при этом заболеваемости в 2,8 раза. Назначение Антраля на протяжении 10 дней способствует повышению уровня ИФН в сыворотке крови в среднем в 3,5–4,6 раза, что послужило основанием для лечебного и профилактического применения препарата при вирусных гепатитах.

Выводы

Применение Антраля является патогенетически обоснованным, поскольку он способствует своевременной регрессии основных клинических проявлений и биохимических синдромов НАСГ.

Включение в схему лечения препарата Антраль способствует более быстрому восстановлению содержания продуктов ПОЛ и АОЗ, замедляет развитие оксидативного стресса, стабилизирует углеводный и липидный обмен, восстанавливает энергетический потенциал клеток печени.

Препарат обладает иммунокорректирующим действием, предупреждает развитие вторичного иммунодефицита у больных с НАСГ.

Предположительно наличие у препарата Антраль противовирусного действия, однако полученные данные требуют дальнейшего изучения.

Отсутствие побочных эффектов при приеме препарата и хорошая переносимость позволяют провести дополнительные курсы лечения в амбулаторных условиях.

Статья опубликована в медицинской газете «Здоровье Украины»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

24-25 октября Алматы
26 октября Шымкент

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
эндокринология, неврология, педиатрия, дерматология

Ведущие
ученые
Казахстана,
России,
Украины

**Лекции, мастер-классы,
круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор



От новых технологий производства к новым фармакотерапевтическим возможностям



Успенский Ю.П., Балуква Е.В.
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Человечество за свою историю знало немало эпидемий. Они уносили жизни тысяч и тысяч людей, и их долгое время считали высшей карой, ниспосланной за грехи. Хотя со временем с ними научились бороться, а потом и побеждать. Но существуют на свете такие эпидемии, которые можно назвать «рукотворными», которые люди наслали на себя сами, причем того не ведая. С конца XX в. человечество переживает колоссальное ускорение научно-технического прогресса, что привело к постоянно ускоряющимся и непрекращающимся изменениям условий, темпов и образа жизни и породило глобальную медицинскую проблему – болезни цивилизации. На протяжении всей жизни человек должен постоянно приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды и связанным с этим нарушениям состояния внутренней среды человеческого организма – в этом социально-биологический смысл процессов адаптации. Жизнь человека в оптимальных условиях предполагает устойчивое равновесие обменных процессов в организме с воздействием факторов внешней и внутренней среды.

Реалиями сегодняшнего дня стали доминирование и высокая интенсивность умственного труда, увеличение стрессовых ситуаций, низкая двигательная активность на работе и в транспортных средствах (автомобили, самолеты). Такой стиль жизни не мог не отразиться и на питании человека: появление и развитие технологии «fast food» и как следствие – рост численности лиц, страдающих ожирением. Медицинскими последствиями научно-технического прогресса стал повсеместный рост лиц, страдающих нарушениями обмена веществ, что и обусловило выделение особой группы «метаболических» заболеваний. «Классическим» ее представителем является метаболический синдром (МС). Эта группа объединяет в себе целый спектр заболеваний и

состояний: артериальную гипертензию (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД) или нарушение регуляции гликемии (пограничное с СД нарушение углеводного обмена), атерогенную дислипидемию.

Мета-анализ эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, показывает, что среди взрослых распространенность МС довольно высокая и составляет 15–25% [1]. Лидерами являются экономически развитые страны, в частности США, где МС страдают около 47 млн человек, при этом чуть меньше половины всех пациентов в возрасте 60–69 лет. Среди людей более молодого возраста чаще болеют мужчины. У женщин наблюдается отчетливый рост числа случаев МС в постменопаузальном периоде. Исследования последних лет убедительно

демонстрируют увеличение распространенности этого синдрома среди подростков и лиц молодого возраста. Предполагается, что к 2025 г. прирост пациентов, имеющих МС, составит примерно 50%.

Медико-социальная значимость МС обусловлена высокой частотой развития у этих больных жизненно опасных сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено, что при МС наблюдается более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и смертности в целом (на 12%) от общей группы пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно данным скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study продолжительностью 11 лет, среди больных с МС риск развития ИБС в 3–4 раза выше, смерт-

ность от ИБС выше в 3 раза, все причины смерти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [2].

Между тем, должного внимания диагностике и лечению МС не уделяется. Согласно мониторинговым исследованиям, проведенным Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины, пациенты с высоким риском развития МС и уже развившимся МС только в 20% случаев получают антигипертензивную терапию и лишь у 10% проводится адекватная гиполипидемическая терапия.

Диагностические критерии МС до сих пор являются предметом дискуссии. В 1998 г. решением рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) дано определение «метаболическому синдрому икс» как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным СД типа 2, дислипидемией (триглицеридемией, снижением липопротеинов высокой плотности – ЛПВП), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), АГ, а также висцеральным ожирением. Согласно рекомендациям ВОЗ 2002 г. определены критерии МС:

- индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²;
- уровень триглицеридов – ТГ > 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин – <0,9 ммоль/л (<35 мг/дл), для женщин – <1,0 ммоль/л (<39 мг/дл);
- артериальное давление – АД > 140/90 мм рт. ст.;
- микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин >30).

В дальнейшем критерии МС были пересмотрены и произошло

их «ужесточение» в связи с тем, что МС представляет довольно сложную клиническую ситуацию, требующую немедленного врачебного вмешательства с целью предотвращения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Согласно критериям МС, принятым в 2001 г. Национальной образовательной программой США по холестерину – ХС (АТР III), диагноз МС ставится, если у пациента обнаруживается три из следующих признаков:

- абдоминальное ожирение (для мужчин – обхват талии >102 см, для женщин – >88);
- уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл);
- содержание ЛПВП для мужчин <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл), для женщин – <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл);
- АД > 130/85 мм рт. ст.;
- показатели глюкозы натощак – >6,1 ммоль/л.

Однако на сегодняшний день предпочтительно использование единых, ставших более жесткими критериев МС, предложенных в апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине. В отличие от ранее существовавших критериев принципиально новой позицией является утверждение абдоминального ожирения основным диагностическим параметром с изменением показателей окружности талии:

- абдоминальное ожирение (окружность талии: мужчины – >94 см, женщины – >80 см);
- ЛПВП: мужчины – <1,03 ммоль/л, женщины – <1,29 ммоль/л;
- АД > 130/85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак – >5,6 ммоль/л или нарушенная толерантность к глюкозе.

В настоящее время все более убедительное обоснование получает точка зрения, согласно которой органы желудочно-кишечного тракта играют непосредственную роль в патогенезе метаболических нарушений, при-

водящих к развитию инсулин-резистентности, дислипидемии, ожирению, при этом они сами становятся органами-мишенями [3, 4]. Появляется все больше доказательств того, что ключевое звено в нарушении липидного и углеводного обмена принадлежит печени. Однако до настоящего времени неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) и ее проявления не входят ни в критерии постановки диагноза МС, ни в алгоритм обследования больных с подозрением на его наличие. Между тем, патогенез НЖБП активно изучается, ее дефиниция четко очерчена и охватывает весь спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [3, 5]. Патогенез НЖБП тесно связан с синдромом инсулинрезистентности, вследствие которого в печени накапливаются ТГ и формируется жировой гепатоз (стеатоз) – I этап, или «толчок» заболевания. В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *de novo* в гепатоцитах свободных жирных кислот, способствующих возникновению окислительного стресса, являющегося вторым «толчком» заболевания и приводящего к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде стеатогепатита [6].

Кроме того, одним из важных аргументов изучения МС является его атерогенный потенциал или риск развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленный атеросклерозом. У 64% больных с МС нарушение липидного обмена проявляется в виде сочетания гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии с низким уровнем ХС ЛПВП. Изолированные нарушения липидного обмена встречаются практически в 30% случаев. Интересно, что у части больных обнаружено сочетание низкого уровня ХС ЛПВП и

гиперхолестеринемии с нормальным уровнем ТГ в крови. Более того, у большинства больных гипертриглицеридемия имеет умеренный характер ($>2,3$ ммоль/л), тогда как гиперхолестеринемия выражена в мягкой степени (5–6,5 ммоль/л) [1].

Таким образом, учитывая патогенез заболевания, у пациентов с НЖБП эффективным может оказаться применение гиполипидемических средств. Однако результаты исследования с назначением фибратов (клофибрат) больным с НЖБП показали его неэффективность. Не следует забывать и о возможности развития фибрат-индуцированных гепатитов. В отношении статинов также существует ряд противоречий. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НАСГ. С одной стороны, по мнению G.Anfossi и соавт. (2004 г.), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающемся дислипидемией НАСГ у пациентов с инсулинрезистентностью [7]. С другой стороны, считается установленным, что статины могут вызывать дозозависимое отклонение печеночных тестов с 3-кратным превышением верхней границы нормы трансаминаз при использовании высоких доз [7–9]. Кроме того, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НЖБП, что в свою очередь является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии [4].

Безусловно, эффективным методом коррекции нарушений обмена жиров и снижения концентрации атерогенных липидов крови является правильно спланированное диетологическое лечение. Но вместе с тем при соблюдении жесткой гипохолестеринемической диеты возможен и ряд противоречий. Дело в том, что в жирной пище с высоким содержанием ХС со-

держатся богатые естественные источники лецитина и холина – основных структурных компонентов биологических мембран. Лецитин является фосфолипидом, содержащим холин, который рассматривается в качестве необходимого компонента пищи для многих высших животных, включая человека. Физиологическая норма потребления фосфолипидов в составе суточного рациона человека составляет не менее 3000–6000 мг фосфотидилхолина (лецитина) и 500–1000 мг холина. К сожалению, в развитых странах в последние годы эти цифры имеют тенденцию к снижению и потребление фосфолипидов с пищей зачастую становится неадекватным физиологическим потребностям. Почему так происходит? Дело в том, что в пище холин встречается преимущественно в форме лецитина, может быть в свободной форме или компонентом других фосфолипидов (сфингомиелина). При этом наиболее богатые естественные источники лецитина и холина содержатся в жирной пище с высоким содержанием ХС (химическая структура ТГ и лецитина довольно близка) [10].

Потребление жирной пищи, а следовательно, и фосфолипидов, благодаря реализации национальных программ профилактики атеросклероза неуклонно снижается [11, 12]. Так, в США за последние 20 лет потребление яиц уменьшилось на 20%, красного мяса – на 48% [13]. Становится очевидным, что гепатологические последствия дефицита холина в пище могут варьировать в диапазоне от стеатоза до рака печени [14, 15].

Гепатопротективный эффект эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) хорошо известен, в том числе благодаря работам российских исследователей [16]. Патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с тем, что регенераторные свойства печени определяют способность производить

новые клеточные мембраны, которые на 65% состоят из фосфолипидов. Благодаря способности встраиваться в поврежденные клеточные мембраны гепатоцитов ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени и ее фосфолипидзависимых энзиматических систем; уменьшению уровня ее энергозатрат; нормализации функции печени и ферментной активности гепатоцитов; улучшению (нормализации) метаболизма нейтральных жиров и ХС, обмена липидов, белков, детоксикационной функции; стабилизации физико-химических свойств желчи; замедлению формирования соединительной ткани в печени. В этих условиях к возможным механизмам канцерогенетических эффектов дефицита холина в пище относят: увеличение клеточной гибели, следующее за ростом клеточной пролиферации и регенерации, активация пероксидации и свободнорадикального повреждения клеточных мембран, формирование избыточного количества диацил-глицерола из лецитина с нарушенной структурой, замещающего недостаток холина. При этом вследствие дефицита холина и лецитина накапливающиеся ТГ в печени могут метаболизироваться до диацилглицерола [10]. То, что лецитин и холин являются абсолютно необходимыми для поддержания нормальной функции печени, убедительно подтверждает тот факт, что у лиц, получающих полусинтетическую диету, дефицитную по холину, в течение нескольких недель развивалось значимое увеличение в крови таких показателей, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) [17]. У пациентов, длительно получающих парентеральное питание с недостаточным содержанием холина и лецитина, развивалась жировая инфильтрация печени [18]. Напротив, добавление холина в

форме лецитина способствовало обратному развитию стеатоза печени у таких пациентов [19].

Кроме того, известно, что холин участвует в метаболизме гомоцистеина, лецитин способствует понижению уровня ХС в плазме и является ключевым компонентом различных ЛП, участвующих в транспорте жиров и ХС. Получены данные, что соевый лецитин способствует увеличению уровня антиатерогенной фракции ХС ЛПВП и уменьшает уровень атерогенной фракции ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП) [20–22]. Холин также является ключевой составляющей плазмалогена, фосфолипида, содержащегося в клеточных мембранах кардиомиоцитов.

Таким образом, очевидно, что в условиях соблюдения значительной долей населения в популяции гипохолестериновой диеты единственно возможным способом восполнения дефицита содержания фосфолипидов является обогащение обедненных животными жирами рационов питания лецитином и холином в виде добавок к пище (гранулы) или в форме капсул лекарственных соединений. При этом совершенствование лекарственной терапии заболеваний внутренних органов может достигаться не только путем разработки новых лекарственных молекул, но и посредством предложения инновационных технологических решений, модифицирующих разработку широко известных форм уже существующих лекарств. Примером реализации такого подхода явилось создание нового препарата на основе ЭФЛ, получившего название Резалют® Про и представленного на российском рынке компанией «Берлин-Хеми/Менарини» (Германия). При его разработке наряду с сохранением уровня содержания активного ингредиента фосфотидилхолина в 76%, что соответствует его содержанию в других европейских

коммерческих препаратах на основе ЭФЛ, фармтехнологиями были максимально учтены требования безопасности. Так, в отличие от других препаратов на основе ЭФЛ в составе препарата Резалют® Про отсутствуют красители, ароматизаторы и стабилизаторы, в том числе такие как красители Е171 и Е172, а также стабилизатор Е487.

Кроме того, использование новейших технологических разработок позволяет избежать образования потенциально опасных гидроперекисей (полный цикл бескислородного производства: от производства содержимого капсул и их наполнения до упаковки бесшовным методом), сохранить все заданные полезные свойства нативного продукта, что обосновывает дополнительные клинические возможности препарата Резалют® Про. Помимо гепатопротективного эффекта, свойственного всем препаратам на основе ЭФЛ, зарегистрировано гипохолестеринемическое действие данного лекарственного средства, что позволяет широко использовать его у пациентов с МС, основными компонентами которого являются НЖБП и атерогенная дислипидемия.

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности гепатопротективного и гипохолестеринемического эффектов препарата Резалют® Про у больных с МС.

Материалы и методы

Были обследованы 24 пациента с МС. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2 (8 и 16 человек соответственно). Средний возраст больных составил 51,8±4,3 года. Диагноз МС устанавливался на основании критериев, предложенных Национальной образовательной программой США по ХС (АТР III) в 2001 г.

Пациентам проводилось клиническое обследование: стандартизированный опрос боль-

ного, биохимический анализ крови, включающий исследование функционального состояния печени: АЛТ, аспартат-амиотрансфераза (АСТ), ГГТП, щелочная фосфатаза (ЩФ), а также показатели липидного спектра: общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. Кроме того, всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Все пациенты (24 человека) получали гепатопротектор Резалют® Про по 2 капсулы 3 раза в день до еды в течение 3 мес.

Результаты и обсуждение

Как правило, для НЖБП характерно бессимптомное течение. Пациент с НЖБП либо не предъявляет жалоб, либо они являются неспецифичными в виде проявлений астенического синдрома (слабость, утомляемость) и дискомфорта в правом подреберье. При стандартизованном расспросе у преобладающего числа обследованных больных отмечались астенический синдром (91,7% пациентов), дискомфорт в подреберье (66,7%), умеренный болевой синдром в правом подреберье (37,5%), диспепсические расстройства (50%).

Среди биохимических синдромов печени преобладал цитолитический: АЛТ была повышена у 70,8% больных, АСТ – у 54,2%. Синдром холестаза был выражен в меньшей степени: повышение ГГТП отмечалось у 33,3% пациентов, ЩФ – у 20,8%. При исследовании липидного профиля были выявлены следующие изменения: гиперхолестеринемия отмечалась у 21 (87,5%) пациента, повышение уровня ТГ у 23 (95,3%) больных, снижение ЛПВП у 24 (100%).

По данным УЗИ, гиперэхогенность печени и ее жировая инфильтрация отмечались у 22 (91,7%) пациентов, гепатомегалия – у 19 (79,2%).

На фоне проведенного лечения препаратом Резалют® Про

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

отмечалась достоверная положительная динамика клинического течения заболевания, характеризующаяся уменьшением выраженности астенического, диспепсического и болевого синдромов у 87,2, 41,7, 37,5% больных соответственно. У 3 (18,8%) пациентов сохранился дискомфорт в правом подреберье.

У всех больных, получавших терапию препаратом Резалют® Про, достоверно снизились и нормализовались биохимические показатели цитолитического, холестатического синдромов, что подтверждает мембранопротекторные, противовоспалительные, регенерирующие эффекты препарата.

Существенно важным фактом явилось подтверждение гипохолестеринемического эффекта препарата. Уровень ХС нормализовался у 20 (95,2%) человек, ТГ – у 22 (95,7%). Повышение антиатерогенной фракции ЛПВП отмечалось у 22 (91,7%) больных. Представлена динамика средних значений показателей липидного спектра крови у данной категории больных.

Кроме того, согласно данным УЗИ, после лечения препаратом Резалют® Про у 84,2% пациентов с гепатомегалией уменьшились размеры печени, проявления жировой инфильтрации и гиперэхогенность уменьшились у 81,8% пациентов, нормализация эхогенности печени отмечалась у 18,2%.

Таким образом, применение гепатопротектора Резалют® Про в течение 3 мес у больных с НАСГ на фоне МС обеспечивает уменьшение не только клинических проявлений заболевания, нормализацию функциональных печеночных проб, но и регрессию атерогенных фракций ЛП. Данное обстоятельство обуславливает возможность применения препарата в комплексной терапии больных с МС с целью коррекции основных составляющих синдрома, в первую очередь дислипидемии как основного фактора риска атерогенеза, что позволит избежать гепатотоксичных эффектов гипоплипидемических средств (статинов).

Вместе с тем, наряду с гепатопротективными и антифибротическими свойствами препарата совершенно очевидной является необходимость оценки показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у данной категории больных.

*Список литературы
находится в редакции.*

Клинический случай

Больная К., 52 лет, обратилась в клинику с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье, тошноту, быструю утомляемость, головные боли. В течение 5 лет страдает СД типа 2, 7 лет – АГ (максимальное АД 170/90 мм рт. ст., рабочее – 130/80 мм рт. ст.).

При обследовании кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, чистые. Больная повышенного питания (рост – 168 см, вес – 102 кг, ИМТ – 36,14 кг/м²). Тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД 150/90 мм рт. ст. Над легкими дыхание везикулярное. Живот увеличен в объеме за счет избыточной подкожно-жировой клетчатки. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, плотная, поверхность гладкая, край округлый. Селезенка не увеличена.

По данным лабораторных анализов выявлено: билирубин общий – 19 мкмоль/л, АЛТ – 62 Ед/л (норма 5–42 Ед/л), АСТ – 51 Ед/л (норма 5–42 Ед/л), ГГТП – 86 Ед/л (норма 10–66 Ед/л), ХС – 7,4 ммоль/л (норма 3,4–5,2 ммоль/л), ЛПВП – 0,88 ммоль/л (норма 0,86–2,28 ммоль/л), ТГ – 3,4 ммоль/л (норма – <2,3 ммоль/л), ЛПНП – 4,1 ммоль/л (1,92–2,28 ммоль/л).

При УЗИ размеры печени увеличены (173x76 мм), край закруглен, паренхима неоднородная, структура мелкозернистая, повышенной эхогенности. Пациентке выполнен тест Фибромакс для определения стадии фиброза (Фибротест), активности некровоспалительных изменений ткани печени (Акти-тест), стеатоза (Стеатотест), НАСГ (Нэш-тест) и алкогольного стеатогепатита – АСГ (Эш-тест). Данные Фибротеста указывали на наличие у пациентки умеренного фиброза печени (F2) – показатель составил 0,49; данные Акти-теста указывали на низкую активность заболевания печени (A1) – 0,30; Стеатотеста – умеренную выраженность стеатоза (S2) – 0,60; Нэш-теста – минимальные проявления НАСГ (N1) – 0,50; Эш-теста – отсутствие АСГ (NO) – 0,02.

Пациентке был поставлен диагноз «гипертоническая болезнь II стадии». АГ 2-й степени, риск высокий. Вторичная дислипидопротеидемия, комбинированная. СД типа 2 субкомпенсированный. Ожирение 3-й степени. НЖБГ: НАСГ, низкая активность, II стадия фиброзных изменений (перипортальный фиброз).

На фоне базисной терапии (метформин, моксонидин) к терапии был добавлен препарат Резалют® Про по 2 капсулы 3 раза в день до еды курсом 3 мес.

На фоне проведенной терапии через 1 мес пациентка отметила уменьшение тяжести в правом подреберье и тошноты. По данным лабораторных анализов, уже через 1 мес терапии отмечалась тенденция к нормализации функциональных печеночных проб: АСТ – 42 Ед/л, АЛТ – 55 Ед/л. Через 3 мес нормализовались показатели липидного обмена: уровень ХС – 4,9 ммоль/л, ЛПНП – 2,48 ммоль/л, ТГ – 2,3 ммоль/л. По результатам УЗИ – уменьшение размеров печени до 160x70 мм. Существенно важным показателем явились результаты повторно проведенного теста Фибромакс: уменьшение выраженности стеатоза до минимального (S1) – 0,41; данные Нэш-теста – отсутствие НАСГ (NO) – 0,20; Акти-теста – низкую активность воспаления (AO-A1) – 0,20. Данные фибротеста оказались без существенной динамики (F2) – 0,45, что, по-видимому, обуславливает необходимость более длительного применения препарата с антифибротической целью у данной категории больных.

Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике



Скрыпник И.Н., Маслова А.С.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Общепризнана важная роль микробиологии кишечника в обеспечении здоровья организма в целом, так как минимальные нарушения состава микрофлоры приводят к развитию различных заболеваний органов и систем. Доказано, что микробные консорциумы организованы в многослойные биопленки, сбалансированные по видовому составу.

Среди лекарственных препаратов, используемых для восстановления микробиоценоза человека, особое место занимают специфические микробные препараты – пробиотики. Во всем мире продукцию, содержащую пробиотические бактерии, широко используют как для функционального питания, так и в лечебно-профилактических целях [10]. В здравоохранении уже около 80 лет применяют препараты живых лакто-, бифидо-, колибактерий. Однако они не всегда проявляют достаточное антагонистическое действие в отношении патогенных штаммов бактерий и некоторых грибов, что привело к поиску новых микроорганизмов, таких как бактерии рода *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium*, *Sporolactobacillus* [2, 42, 54].

Разработка эффективных методов бактериальной терапии с использованием пробиотиков дает основание по праву называть XXI век эрой пробиотиков. Именно широкое внедрение в клиническую практику в ближайшие десятилетия продуктов и препаратов пробиотического про-

исхождения позволит сократить потребление населением планеты медикаментозных химиопрепаратов не менее чем на треть [18, 57].

Микроорганизмы, включаемые в группу пробиотиков, должны обладать:

- резистентностью к хлористоводородной кислоте и желчи, что обеспечивает им возможность выжить при прохождении через верхние отделы пищеварительного канала (ПК);
- способностью к адгезии на эпителиальных клетках кишечника;
- способностью быстро размножаться, колонизируя кишечник;
- способностью нормализовать состав кишечной микрофлоры;
- способностью персистировать в кишечнике с проявлением свойств, характерных для данного вида пробиотиков;
- не иметь признаков патогенности;
- сохранять жизнеспособность как в пищевых про-

дуктах, так и в лиофилизированных фармацевтических препаратах [36, 38].

Особенностью назначения пробиотиков является оценка характера нарушения микробиоценоза каждого больного с учетом спектра и специфики течения патологических процессов, ассоциированных с кишечным дисбиозом.

Определенные группы микроорганизмов способны оказывать пробиотические эффекты. Так, культуры дрожжей *Saccharomyces boulardii* не входят в состав микробиоты человека, хотя способны предотвращать рецидивы псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*, путем секреции протеаз, разрушающих токсины *Cl. difficile* [31]. Ряд спорообразующих бактерий (*Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium*, *Sporolactobacillus*) подавляют кишечные расстройства даже в большей степени, чем классические пробиотики на основе лакто- и бифидобактерий [42]. Однако спорообразующие бактерии в качестве пробиотиков применяют значительно

реже и с большими ограничениями, чем традиционные пробиотики, что связано, во-первых, с их родством с патогенными и токсигенными видами (*Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*) и, во вторых, с их чужеродностью к нормальной микрофлоре кишечника.

Способность спорообразующих бактерий элиминироваться после оказания пробиотического действия привела к разработке препаратов нового поколения – так называемых самоэлиминирующих антагонистов [6]. На сегодняшний день насчитывается более пятидесяти препаратов, созданных на основе спороформирующих бактерий.

Накоплен достаточный клинический опыт по изучению «Биоспорина» – препарата, разработанного в Киевском НИИ микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного (Украина) на основе природных штаммов *B. subtilis* и *B. licheniformis* [16]. «Биоспорин» показал высокую эффективность при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенной и условно-патогенной микрофлорой, после острой кишечной инфекции, а также при коррекции дисбиоза кишечника, развившегося в результате длительного приема антибактериальных средств.

В конце 2008 г. на рынке Украины появился пробиотический препарат «Энтерожермина» (Санофи-Авентис, Франция), содержащий активный ингредиент – полиантибиотикорезистентные споры штаммов *Bacillus clausii* (N/R, O/C, SIN и T), изначально идентифицированный как *Bacillus subtilis*, для перорального применения.

Bacillus clausii таксономически идентифицирован в Институте Луи Пастера (Париж), геном штамма которого был изучен в 2005 г.

«Энтерожермина» относится к подгруппе пробиотиков-биоэнтеросептиков и представляет собой живые микроорганизмы,

не встречающиеся в составе облигатной микробиоты человека (транзиторная микрофлора), но способные элиминировать оппортунистическую микробиоту кишечника.

Для глубокого понимания механизмов действия нового препарата пробиотического ряда целесообразно проанализировать физиологические аспекты *Bacillus clausii*, его влияние на иммунную систему, микробиоценоз с учетом антибиотикорезистентности, оценить безопасность применения, определить роль и место в фармакотерапии заболеваний внутренних органов.

Характеристика спорообразующих бактерий

Род *Bacillus* насчитывает 77 видов и включает в себя обширную группу аэробных или факультативно-анаэробных грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, которые способны образовывать эндоспоры. Наиболее типичен вид *B. subtilis*. При помощи *B. subtilis* и *B. cereus* создаются анаэробные условия роста [49].

Представители рода *Bacillus* выделяются из воды, пыли, почвы и воздуха. Они способны вызывать порчу таких продуктов питания, как картофель, хлеб, молоко. *Bacillus* обладают широким спектром биологической активности, проявляя антагонистическое действие по отношению к патогенной микрофлоре. В то же время они синтезируют пектины, целлюлозу, ферменты, лизирующие крахмал, различные аминокислоты и антибиотики [39]. В организм человека *Bacillus* попадают случайным путем или в результате приема ферментированных продуктов питания.

Представители рода *Bacillus* в норме не колонизируют пищеварительный канал, выступая в качестве транзиторной микрофлоры. Однако известно более 20 пробиотиков, полученных на основе следующих видов:

coagulans, *subtilis*, *clausii*, *cereus*, *toyoi*, *licheniformis*, *mesentericus*, *polymyxa* и др. [55].

Физиологические аспекты влияния

Bacillus clausii – грамположительная аэробная, алкалофильная, эндоспорообразующая факультативная палочковидная бактерия. *B. clausii* синтезирует каталазу и оксидазу, гидролизует желатин и крахмал, редуцирует нитраты, развивается при температуре 30-50°C и в присутствии ШО (до 10 %).

Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время их попадания в пищеварительный канал. Данные пробиотики представляют собой лиофилизированную массу бактерий, большинство из которых находится в форме спор, т.е. в состоянии анабиоза. После попадания в пищеварительный канал бактерии разбавляются в секрете слизистых оболочек и желудка и начинают интенсивно прорастать, независимо от физико-химического состояния желудочного содержимого.

Высокий пробиотический эффект «Энтерожермина» объясняется ее резистентностью к действию агрессивного содержимого верхних отделов пищеварительного канала – хлористоводородной кислоты, пепсину, желчным кислотам. Доказана способность спор бактерий *B. clausii* к частичной адаптации к выживанию в агрессивной среде желудочного содержимого в течение 120 мин при pH 2-7. При этом вегетативные формы *B. clausii* теряют жизнедеятельность при pH 2 в течение 10 мин, а при pH 3 – 60 мин. Хлористоводородная кислота выступает, по всей видимости, в роли активатора спор, так как после помещения культуры *B. clausii* в кислую среду желудка отмечается более интенсивное и синхронное развитие спор. Вегетативные формы бактерий живут и развиваются при pH > 4,5, а оп-

тимальными средовыми условиями для развития пробиотических штаммов *B. clausii* является рН 8 [24].

Минимальная ингибирующая концентрация смеси конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот после 24-часовой инкубации для спор составляет 1%, а для вегетативных форм в условиях ко-инкубации со свободными желчными кислотами – менее 0,1%. Штаммы *B. clausii* способны развиваться в жидкой и агаризированной среде в микроаэрофильных условиях, а все четыре пробиотических штамма *B. clausii* также могут размножаться и в анаэробных условиях при добавлении натрия нитрата в среду [23].

В исследованиях на животных установлен факт перехода 90% спор в вегетативные формы в течение 2 ч после введения препарата, что сопровождается интенсивной продукцией, в том числе и экстрацеллюлярной, физиологически активных веществ (протеолитических ферментов, антибиотиков и других) [12, 46]. Возможность микроаэрофильного развития и размножения *B. clausii* в условиях анаэробии при наличии в среде натрия нитрата свидетельствует о возможной адаптации бактерий к среде кишечника, что возможно за счет высокой концентрации цитохромов в алкилофильных бациллах [58]. Таким образом, физиологические свойства *B. clausii* свидетельствуют о способности споровых форм размножаться, а вегетативных – выживать во время транзита по пищеварительному каналу.

Бактерии рода *Bacillus* обладают определенной ферментативной активностью, максимум которой у некоторых штаммов приходится на первые сутки. Поступление в желудок амилазы и липазы, синтезируемых культурами *Bacillus*, приводит к нормализации процессов пищеварения особенно при дисбиозе. Штаммы *B. subtilis* способны продуциро-

вать значительное количество аминокислот, в том числе и незаменимых: треонин, глутаминовую кислоту, аланин, валин, тирозин, гистидин, орнитин и др. [3, 15].

SIN и T штаммы *B. clausii*, входящие в состав «Энтерожермины», синтезируют большое количество витамина B2 – около 20 нг, тогда как штаммы O/C, N/R вырабатывают около 10 нг. Активный синтез витамина B2 штаммами *B. clausii* позволяет организму человека физиологически компенсировать витаминную недостаточность.

Представители рода *Bacillus* способны синтезировать около двухсот антибиотиков, что свидетельствует об их широкой антимикробной активности [8]. Pinchuk и соавторы [52] выделили два бактерицидных вещества из штамма *B. subtilis*, которые были устойчивы к нагреванию, действию протеаз и активны *in vitro* против *Helicobacter pylori*.

С помощью специально оборудованного эндоскопа установлено, что после введения препарата в дозе 1-10 млрд жизнеспособных клеток в 1 мл секрета находится 106-107 КОЕ жизнеспособных бацилл, что достаточно для эффективного ингибирования патогенной микрофлоры. Доказано, что уже на 3-и сутки после введения спорообразующего пробиотика значительно снижалось количество *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, а в последующие дни наблюдалась полная элиминация их из организма. Данный эффект подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры особенно важен, т.к. доказана роль патогенной микрофлоры, содержащейся в пищеварительном канале, в развитии бактериемии с последующей транслокацией ее в органы и ткани [9, 11].

Доказана способность спорообразующих пробиотиков синтезировать несколько видов пептидов, подобных по базовой структуре и в то же время отличающихся по конечным группам,

что объясняет их разноплановый антибиотический эффект и замедленное формирование устойчивых вариантов [11].

При попадании бактерий рода *Bacillus* в пищеварительный канал нормализуется соотношение белковых фракций крови, вероятно, за счет активации синтеза специфических иммуноглобулинов [7, 17]. Протеолитические, пектинолитические, липолитические и целлюлолитические свойства представителей рода *Bacillus* могут приводить к разрушению тромбов и гепарина, различных токсических продуктов и аллергенов, к уменьшению образования холестерина мицелл [10, 15].

Механизмы пробиотического действия

Бактерии рода *Bacillus* обладают выраженной ферментативной активностью. Протеазы бацилл стимулируют процессы пищеварения, усиливая продукцию витамина B2 и снижая аллергенность пищи [44], субтилизин и каталаза активизируют рост *Lactobacillus* [43].

G. Casula и S. Cutting [22] с помощью генно-инженерного химерного гена *fts H-lacZ*, экспрессируемого только в растущих клетках, установили способность спор *B. subtilis* прорасти в кишечнике мышей и доказали их способность оказывать пробиотический эффект. Через 4 сут после введения в желудок мышей спор *B. subtilis* их количество увеличивается, и они переходят в вегетативные формы [41]. Процесс прорастания спор в кишечнике сопровождается синтезом целого ряда физиологически активных веществ – антибиотиков, лизоцима, аминокислот, витаминов, протеолитических ферментов [8]. Споры *B. subtilis*, в отличие от традиционных пробиотиков на основе лакто- и бифидобактерий, обладают высокой антагонистической активностью в отношении стафилококков, дрожжей.

Доказано угнетение *in vitro* роста большинства лактобацилл и энтеробактерий под действием дипиколиновой кислоты, синтезируемой спорами *Bacillus spp.*, при отсутствии ее влияния на энтерококки [45]. Пробиотическое действие бацилл начинается уже при первом контакте их с эпителиоцитами пищеварительного канала человека с последующей диффузией протеолитических ферментов, каталазы, дипиколиновой кислоты на слизистую оболочку кишечника, что приводит к стимуляции обмена и пищеварения [14]. Именно ингибирующее действие дипиколиновой кислоты в сочетании с усилением местного метаболизма являются вновь открытыми механизмами действия споровых пробиотиков. В течение последующих 2 ч 90% спор *Bacillus* переходят в кишечнике в вегетативные формы, которые активно подавляют рост патогенных микроорганизмов и интенсивно продуцируют физиологически активные вещества [8], что проявляется и в инактивации химического мутагена – 4-нитрохиолин-1-оксида (4NQO) [21]. В нижних отделах кишечника споры и вегетативные формы пробиотических штаммов *Bacillus* стимулируют иммунокомпетентные клетки ки-

шечника и макрофаги, приводя к усилению продукции интерферонов и цитокинов [33, 35, 56].

Механизмы пробиотического эффекта «Энтерожермины» представлены на рисунке.

Среди спорообразующих бактерий, контаминирующих процесс производства лизина, обнаружено свойство штаммов *B. subtilis* подавлять рост стафилококков, некоторых грамотрицательных бактерий и развитие грибов рода *Candida*. При этом они не влияли на представителей рода *Azomonas* [5].

Препарат активен против основных грамположительных бактериальных агентов, *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium* и ротавирусов [55].

Большинство наблюдений за людьми, принимавшими пробиотик на основе бактерий рода *Bacillus*, показали либо полную элиминацию бацилл из организма, либо наличие их в малых, не превышающих характерных для данного региона, количествах [12].

При изучении процессов адгезии бацилл на стенках кишечника доказано, что количество фиксирующихся бактерий прямо пропорционально количеству клеток в препарате. Так, при содержании 106 бацилл в 1 мл про-

биотика на 1 мм² поверхности слизистой оболочки кишечника прикрепляются несколько десятков микробных клеток.

Активность пробиотического действия в дистальных отделах кишечника зависит от особенностей патологического процесса. Так, при сниженной секреторной функции желудка и повышенной перистальтике пищеварительного канала вегетативные формы бацилл обнаруживаются в кишечнике уже через несколько минут после введения препарата.

Следовательно, пробиотические эффекты спорообразующих бактерий при различных острых и хронических заболеваниях кишечника реализуются в результате:

- их антагонистического влияния на патогенные бактерии под воздействием дипиколиновой кислоты спор, а также антибиотиков и ферментов, синтезируемых вегетативными формами;
- стимуляции иммунокомпетентных клеток, активации выработки интерферонов;
- сочетания указанных факторов, включая транслокацию в кровь, лимфу и внутренние органы, что усиливает защитные силы организма в целом.

Транзит *Bacillus clausii* через пищеварительный канал



Рисунок. Механизмы пробиотического эффекта «Энтерожермины»

Влияние на иммунитет

В.В. Смирнов и соавторы [14] доказали стимулирующее воздействие бактерий рода *Bacillus* на регионарные лимфатические узлы и лимфоциты крови, что значительно повышает уровень защитных реакций организма. Установлен факт повышения продукции эндогенного интерферона уже в первые минуты после попадания пробиотика в организм. Nozaki-Renard [51] доказал активацию индукции эндогенного интерферона при парентеральном введении культур бактерий рода *Bacillus*, а последние исследования показывают подобный эффект и после перорального их введения.

Обнаружена способность препарата «Энтерожермина» увеличивать продукцию интерферона *ex vivo*, что стимулирует перитонеальные клетки брюшины и селезенки [48]. G. Ciprandi и соавторы [25] изучали действие спор и вегетативных форм *Bacillus clausii* на пролиферацию Т-клеток и выработку лимфокина моноклональными клетками, взятыми от здоровых добровольцев. Доказана способность вегетативных клеток стимулировать индуцированную митогеном пролиферацию моноядерных клеток при отсутствии влияния споровых и вегетативных форм на продукцию интерлейкина-2 или γ -интерферона.

Иммуномодулирующее действие спор, входящих в состав препарата «Энтерожермина», доказано в исследовании на 11 пациентах с множественной миеломой [56]. Отмечено улучшение иммунных параметров и хемотаксиса моноцитов у всех больных, у 4 пациентов уменьшились проявления дыхательных инфекций, побочных реакций не выявлено.

Пероральное введение спор *B. subtilis* приводит к повышению активности секретируемого клетками IgA [35]. В исследованиях на добровольцах показана высокая иммуноло-

гическая активность данного штамма спорообразующих бактерий и подтверждено его противовирусное действие [1].

Таким образом, штаммы спорообразующих бактерий обладают высокой эффективностью в качестве биологических средств нормализации микробиоценоза кишечника, а также стимуляции иммунного ответа организма.

Иммуномодулирующие свойства и высокий профиль безопасности *Bacillus clausii* показаны в исследовании G. Ciprandi и соавторов [27] с участием детей, страдающих аллергией (средний возраст 4,4 года), с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Назначение «Энтерожермина» по 2 флакона в сутки в течение 4 нед сопровождалось достоверным снижением уровня IL-4 и увеличением показателей интерферона (IFN- γ), IL-12, трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IL-10, определяемых до и после лечения методом иммуноферментного анализа в промывных водах полости носа.

Пробиотики положительно влияют на здоровье «хозяина» за счет сложных механизмов взаимодействия. Иммуномодулирующий эффект достигается путем активации иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа (Th1) и Т-регулируемыми клетками (Tr1) при снижении активности Т-хелперов 2-го типа (Th2) [34]. Пробиотики можно использовать для профилактики инфекций пищеварительного канала у детей и иммуномодуляции [26], так как при аллергии отмечаются высокие уровни IL-4 и низкие IFN- γ , отражающие поляризацию иммунного ответа в сторону Th2.

Результаты открытого плацебо-контролируемого исследования [37] убедительно подтвердили возможность профилактики рецидивов респираторных инфекций у детей, получавших *B. clausii*. Иммуномодулирующий эффект *B. clausii* заключается в специфической стимуляции

выработки sIgA у человека [35] и неспецифическом усилении продукции IFN- γ у животных [40].

Антибиотико-резистентность и «Энтерожермина»

Следует учитывать возможность приобретения генов резистентности от бактерий-комменсалов, колонизирующих кишечник. У пациентов с выраженным иммунодефицитом при инфекциях, вызванных собственным пробиотиком, вследствие полирезистентного штамма существенно сокращается выбор антибиотиков.

«Энтерожермина» – бактериальный препарат, содержащий 4 антибиотикорезистентных штамма OC, NR, T и SIN *Bacillus clausii*, что обуславливает их выживаемость при одновременном приеме антибиотиков [47].

Чувствительность *B. clausii* к некоторым антибиотикам изучена согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США и представлена в таблице.

О/С штамм *B. clausii* устойчив ко всем антибиотикам, к которым резистентны в различной степени все 4 штамма, входящие в состав «Энтерожермина».

Таким образом, все четыре штамма *B. clausii* обладают широким спектром резистентности ко многим антибиотикам, которые используют для лечения ряда заболеваний: пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, канамицин, тобрамицин, амикацин, макролиды, тетрациклин, хлорамфеникол, рифампицин.

Высокая степень гетерологической резистентности к антибиотикам, созданная искусственно, является базисом для предотвращения повреждения кишечной микрофлоры вследствие антибиотикотерапии [20]. Благодаря антибиотикорезистентности «Энтерожермину» можно применять в интервале между двумя курсами антибио-

Таблица. Антибиотикорезистентность

<i>Bacillus clausii</i> [28]	
Резистентность	Количество резистентных штаммов
Пенициллины	4/4
Цефалоспорины Аминогликозиды (канамицин, тобрамицин, амикацин)	4/4 1/4 (SIN)
Макролиды	4/4
Тетрациклины	1/4 (T)
Хлорамфеникол	4/4
Рифампицин	1/4 (NR)

тиков или на фоне антибиотикотерапии.

Определена чувствительность *B. clausii* к карбапенемам, котримоксазолу, гентамицину, фторхинолонам, гликопептидам, оксалидинонам, стрептограминам.

Профилактика осложнений антибиотикотерапии

В последние 8 лет результаты научных исследований [29, 30, 32] убедительно показывают, что применение пробиотиков при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, на фоне стандартной семидневной антихеликобактерной терапии (АХБТ) не только предупреждает возникновение побочных эффектов и снижает частоту их развития, но и повышает эффективность эрадикации, а также улучшает переносимость лечения. Для реализации этого эффекта важное значение имеет способность спор и вегетативных форм пробиотика *B. clausii* адгезироваться к клеткам кишечного эпителия, предотвращая адгезию энтеропатогенных микроорганизмов по принципу конкурентного блокирования специфических локусов [19].

Результаты одноцентрового проспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [50] свидетельствуют о

значительно более редком возникновении побочных эффектов у больных язвенной болезнью при применении «Энтерожермины» на фоне АХБТ по сравнению с плацебо. Так, ощущение тошноты у пациентов, получавших *B. clausii*, через неделю снизилось в 2 раза по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Частота и периодичность рвоты, запора и кожной сыпи в исследуемой группе, их степень выраженности также были ниже по сравнению с группой «плацебо», но статистически эти различия не были достоверны. Индивидуальная оценка самими пациентами переносимости лечения в группе, получавшей *B. clausii*, через 2 нед была значительно выше, чем в группе «плацебо» ($p < 0,05$).

Различий уровня эрадикации *Helicobacter pylori*, определяемой методом ^{13}C -уреазного дыхательного теста, через 6 нед после завершения лечения не отмечено. Так, в группе больных язвенной болезнью, получавших *B. clausii*, он составил 72,2%, в группе «плацебо» – 71,2%. Вероятно, это связано с низкой дозой «Энтерожермины» (1 флакон, содержащий $2 \cdot 10^9$ спор *B. clausii*; 3 раза в 1 сут в течение 14 сут), которая не обладает антихеликобактерной активностью. Таким образом, применение препарата в среднетерапевтической

дозе на фоне 7 сут АХБТ и после лечения в течение 1 нед способствует достоверному снижению частоты побочных явлений, лучшей переносимости лечения по сравнению с плацебо и не влияет на уровень эрадикации хеликобактерной инфекции.

Важной проблемой клинической медицины является выбор профилактики побочных реакций со стороны пищеварительного канала, вызванных пероральной антибиотикотерапией. Препаратами выбора в решении этой проблемы могут быть классические пробиотики (лактобациллы и бифидобактерии) и бактериальные споры (*B. clausii*). Установлена резистентность к ванкомицину, характерная для лактобактерий определенных видов и *Enterococcus faecium*. Некоторые виды лактобактерий вырабатывают пептидогликан, определяющий нечувствительность к ванкомицину, а *Enterococcus faecium* имеет приобретенную и плазмидопосредованную резистентность, так как чувствителен к ванкомицину [28].

Пробиотики доказали эффективность в качестве профилактического средства, и потенциально они также могут быть использованы для уменьшения выраженности признаков и симптомов в случае возникновения антибиотикассоциированной диареи. Назначение экзогенных симбиотных микроорганизмов (пробиотиков) направлено на восстановление нормомикробиоты кишечника.

Необходимо помнить, что только полирезистентные пробиотики нужно применять одновременно с пероральными антибиотиками для превенции побочных эффектов со стороны пищеварительного канала. Перенос генов резистентности от пробиотика к микроорганизмам, патогенным для человека, исключен для «Энтерожермины», ибо в течение многих лет применения препарата ни один

ген *B. clausii* не был обнаружен у патогенных бактерий.

Радиопротекторный эффект

Доказана способность пробиотиков на основе спорообразующих бактерий поглощать и прочно связывать радиоактивный цезий и стронций [4]. Следовательно, учитывая их свойство полностью элиминироваться из организма человека, можно утверждать, что бактерии рода *Bacillus* способствуют выведению солей тяжелых металлов.

Оценка профиля безопасности

Многолетний опыт применения «Энтерожермины» как пробиотика позволяет сделать вывод о высоком профиле безопасности препарата. При этом следует учитывать уникальные его свойства – резистентность к широко назначаемым антибиотикам, отсутствие передачи резистентности даже между близкими к *B. clausii* видами, а также перекрестной передачи генов патогенным бактериям, несмотря на 50-летнее применение [20].

Проведено 19 клинических исследований по изучению эффективности «Энтерожермины», включающих 862 участника в возрасте от 20 сут до 85 лет. Из них 293 ребенка были в возрасте до 14 лет. Изучены фармакокинетика и фармакодинамика препарата (119 участников), его эффективность при гастроинтестинальных расстройствах (591 участник), а также с профилактической целью (152 участника).

Учитывая выраженную антибактериальную активность «Энтерожермины» против основных грамположительных бактериальных агентов (*Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*), препарат можно использовать как альтернативу традиционной антибиотикотерапии при кишечных инфекциях, вызванных вышеуказанными возбудителями.

«Энтерожермина» хорошо переносится и достаточно широко используется в Италии с 60-х годов XX столетия при вирусной диарее у детей и для уменьшения вероятности возникновения побочных эффектов антибиотикотерапии.

F. Ciffo [24] и P. Mazza и соавторы [47] обнаружили устойчивость 4 штаммов *Bacillus clausii*, входящих в состав препарата, к цефалоспорином, макролидам и хинолинам, но в то же время факт передачи данной устойчивости другим бактериям не установлен.

Необходимо обратить внимание, что во время многочисленных морфологических, биохимических, бактериологических, иммунологических исследований пробиотиков на основе спорообразующих бактерий, в том числе и «Энтерожермины», как в медицинской практике, так и в экспериментах на животных не выявлено побочных явлений, то есть препараты можно считать достаточно безопасными.

Показания к назначению

- для профилактики и лечения нарушения кишечной микрофлоры;
- для профилактики и лечения антибиотикоиндуцированного кишечного дисбиоза и нарушений микробиоценоза кишечника вследствие применения химиотерапевтических средств;
- для лечения и профилактики дисбиоза кишечника, вызванного *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *Enterococcus faecium*, в качестве альтернативы традиционной антибиотикотерапии при этих инфекциях.

Препарат выпускают в виде суспензии для перорального применения. Он имеет нейтральный вкус, содержит 2 млрд спор в 5 мл. Характеризуется хорошей стабильностью в аспекте хранения препарата при высоких и низких температурах.

Назначают «Энтерожермину» через равные промежутки време-

ни, растворяя содержимое флакона в воде, молоке, чае или апельсиновом соке. Среднетерапевтические дозы для взрослых – 2-3 флакона в 1 сут, для новорожденных и детей – 1-2 флакона в 1 сут. Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 сут (в зависимости от конкретной клинической ситуации).

Если препарат назначают одновременно с антибиотиками, его необходимо принимать между двумя приемами антибиотических средств.

Противопоказаний к применению препарата в период беременности и кормления грудью нет. Он также не влияет на способность управлять автомобилем и выполнять работы, связанные с повышенным вниманием.

Нет сообщений о взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами.

Споры *B. clausii*, содержащиеся в препарате, способны выживать в условиях тепла и повышенной влажности и не нуждаются в особых условиях хранения. Их жизнеспособность сохраняется при комнатной температуре в течение нескольких лет без потери точной активности.

Выводы

Пробиотические препараты на основе бактерий рода *Bacillus* («Энтерожермина») за счет синтеза биологически активных веществ оказывают как прямое действие на патогенную и условно-патогенную микрофлору, так и опосредованное, путем активации иммунного ответа; продуцируют различные ферменты, аминокислоты, способствующие нормализации процессов пищеварения; выделяют антибиотикоподобные вещества (дипиколоновую кислоту), непосредственно влияя на патогенную и условно-патогенную микрофлору.

«Энтерожермина» – высокоэффективный пробиотический препарат для перорального применения, содержащий активный ингредиент – полиантибиотикорезистентные споры.

Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств



Ушкалова Е. А., Коровякова Э. А.
ФГБУ НЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития РФ, РУДН, Москва

Гепатотоксические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают важное место в структуре лекарственно-обусловленной заболеваемости и смертности населения и являются основной причиной принятия регуляторных решений в отношении ЛС, включая их отзыв с рынка [1, 2]. Острые лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызывать более 1200 ЛС [3], 200 из которых потенциально гепатотоксичны [4]. По данным фармакоэпидемиологических исследований, ЛПП наиболее часто вызывают парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антимикробные препараты и ЛС, влияющие на ЦНС, что обусловлено не только их потенциальной гепатотоксичностью, но и широким применением [5, 6]. В последние годы, в связи с повышением роста потребления, во всем мире наблюдается рост ЛПП, вызываемых растительными препаратами и биологически активными добавками [5–7].

Эпидемиология ЛПП при применении антибактериальных препаратов

В США 45,5% всех ЛПП и 46,0% случаев лекарственно индуцированной недостаточности печени вызывают антимикробные препараты [5, 9]. Среди них ведущее место в качестве причин ЛПП принадлежит широко применяемым антибактериальным средствам, в том числе противотуберкулезным, амоксициллину/клавуланату и флуоксациллину [9].

Большинство антибиотикоиндуцированных гепатотоксических реакций носят бессимптомный и транзиторный характер [10]. Частота серьезных гепатотоксических реакций при применении антибактериальных средств в целом составляет меньше 5 на 100 000 назначений [11]. Случаи печеночной недостаточности при лечении большинством препаратов, за исключением отозванного с рынка тровафлокса-

цина и телитромицина, развиваются крайне редко.

Механизмы и факторы риска гепатотоксичности

Ряд антибактериальных препаратов способны вызывать дозозависимые токсические поражения печени, которые могут возникать как на фоне приема высокой однократной дозы, так и высокой кумулятивной дозы, накапливающейся в организме при длительном применении препарата. Дозозависимые ЛПП наиболее часто наблюдались при внутривенном введении высоких доз тетрациклинов, особенно во время беременности или в послеродовом периоде [12], однако собственная гепатотоксичность в определенной степени характерна и для других групп антибактериальных препаратов. Тем не менее, большинство ЛПП, развивающихся при применении антибактериальных средств, носят

идиосинкратический характер [5].

Считают, что в основе идиосинкратических реакций лежит генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом множественных генов, регулирующих активность ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте ЛС, наличием определенных антигенов класса HLA, гиперпродукцией цитокинов и мутаций митохондриальной ДНК [13]. В частности, это предположение подтверждается сильной корреляцией между наличием аллеля HLA-B*5701 и флуоксациллин-индуцированным поражением печени [14]. Однако для развития ЛПП, по-видимому, необходимо сочетание нескольких факторов риска, включая негенетические. К последним относятся пол, возраст, нутриционный статус пациента, потребление алкоголя, наличие исходного поражения печени и сопутствующих заболеваний (например, сахарного диабета и

ВИЧ-инфекции), степень и путь метаболизма ЛС, лекарственные взаимодействия [13, 15]. Следует отметить, что не все вышеперечисленные факторы риска идиосинкратических ЛПП (и/ЛПП) являются общепризнанными, роль ряда из них, например, хронического потребления алкоголя, наличия сопутствующих заболеваний и даже исходного поражения печени, продолжает обсуждаться.

Идиосинкратические реакции в отличие от реакций, вызванных собственным токсическим действием препарата, принято считать независимыми от дозы. Однако это верно лишь в определенных пределах. Зависимость между суточной дозой ЛС и частотой развития и/ЛПП была выявлена, по крайней мере, в двух исследованиях [16]. В частности, было показано, что ЛС, назначаемые в дозах менее 10 мг/сут, крайне редко вызывают и/ЛПП [17], а результаты анализа 598 случаев и/ЛПП позволяют предположить, что частота развития этого осложнения, а также его неблагоприятных исходов существенно снижается в случае, если суточная доза препарата не превышает 50 мг [18]. Более того, 81% всех случаев острой лекарственно индуцированной печеночной недостаточности (исключая случаи, связанные с применением парацетамола) в США, потребовавших трансплантации печени, был обусловлен ЛС, применяемыми в дозе свыше 50 мг/сут [19].

Одним из главных механизмов развития ЛПП считается образование реактивных метаболитов ЛС, способных связываться с эндогенными макромолекулами и оказывать непосредственное токсическое или опосредованное иммунологическое действие на печень [10]. Это подтверждается результатами недавно проведенного в США исследования, проанализировавшего риск гепатотоксичности при применении 207 наиболее часто назначаемых пероральных препаратов [18, 20]. Оказалось, что применение ЛС, которые более чем на 50% метаболизируются в печени, достоверно чаще ассоциируется с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более

чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем применение ЛС с менее интенсивным метаболизмом. При использовании 12 ЛС, не метаболизирующихся в печени, включая антибиотики цефдинир, цефпрозил, цефалексин и цефуроксим, не было выявлено ни одного случая недостаточности или трансплантации печени, а также фатальных ЛПП. Кроме того, есть данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома Р450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием ЛПП. Последние чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием СYP 2C9 и СYP 2C19, чем СYP3A и СYP2D6 [16, 21]. Некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома Р450, что приводит к накоплению токсичных метаболитов [2]. Наиболее сильными индукторами ферментов являются рифампицин и противосудорожные препараты, а также алкоголь и курение. Угнетение ферментов печени могут вызывать 14-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства и антиретровирусные препараты из группы ингибиторов протеаз. Классическим примером ЛПП, возникающего на фоне такого лекарственного взаимодействия, является гепатит при совместном применении изо니아зида и рифампицина [22]. При применении комбинации двух гепатотоксических ЛС риск ЛПП может повышаться в 6 раз [23].

Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени, вызываемых антибактериальными средствами

Клинико-морфологические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов до фульминантной недостаточности и декомпенсированного цирроза печени. Острые ЛПП принято подразде-

лять на три основные формы: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Согласно данным Шведского регистра нежелательных реакций ЛС, наиболее высокая смертность (12,7%) характерна для гепатоцеллюлярной формы поражения, далее следует холестатическая форма (7,8%) и смешанная (2,4%) [24]. Следует отметить, что один и тот же препарат может вызывать разные формы ЛПП. Проспективный анализ 69 случаев гепатотоксичности, вызванной амоксициллином/клавуланатом, показал, что форма ЛПП может зависеть от продолжительности применения: в первую неделю лечения преобладает гепатоцеллюлярный тип поражения, во вторую-третью — холестатический, при более длительной терапии — смешанный [25].

У 5–6% пациентов может развиваться хроническое поражение печени [26]. В ряде случаев хронизация наблюдается даже в случае своевременной отмены ЛС, однако основным фактором риска, по-видимому, является продолжающийся прием ЛС при наличии признаков нарушения функции печени [27].

Бета-лактамы антибиотики

Пенициллины вызывают преимущественно гепатоцеллюлярные поражения печени, хотя при их применении описаны и случаи холестаза с дуктопенией [10]. Холестатический гепатит более характерен для полусинтетических антистафилококковых оксипенициллинов (флуклоксациллина, оксациллина и др.). ЛПП чрезвычайно редко возникают при лечении ампициллином и редко — при лечении бензилпенициллином, феноксиметилпенициллином и амоксициллином [10]. Согласно данным фармаконадзора Великобритании, частота гепатотоксических реакций на амоксициллин колеблется от 0,1–0,2 до 3,0 на 100 000 назначений [12, 40].

Наиболее высоким потенциалом гепатотоксичности среди пенициллинов обладают амоксициллин/клавуланат и флуклоксациллин. Риск гепатотоксичности при при-

менении амоксициллина/клавуланата в 5–9 раз превышает таковой для амоксициллина [40–42], с его применением связано 13–23% всех выявляемых антибиотикоиндуцированных поражений печени [1, 25, 42, 43]. В большом популяционном исследовании типа «случай–контроль» в Великобритании скорректированное отношение шансов (ОШ) развития гепатотоксических реакций при применении амоксициллина/клавуланата (по сравнению с отсутствием антибактериальной терапии) составило 94,8 (95% ДИ 27,8–323,0) [23]. По оценке австрийских экспертов частота гепатотоксических реакций амоксициллина/клавуланата составляет 17 на 100 000 назначений и превышает таковую для отозванного с рынка тровафлоксацина (5,6:100 000) и телитромицина и (5,5:100 000), применение которого в связи с гепатотоксичностью ограничено регуляторными органами многих стран [2]. Основными факторами риска развития ЛПП при лечении амоксициллином/клавуланатом являются возраст старше 65 лет, а также длительные и повторные курсы лечения [25, 40]. В случае сочетания обоих факторов риска частота острых ЛПП может достигать 1 на 1000 пациентов [40]. Амоксициллин/клавуланат также лидирует среди антибиотиков по частоте госпитализаций, связанных с ЛПП [1]. Желтуха при применении амоксициллина/клавуланата развивается с частотой 9,91 случая на 100 000 назначений [44]. К факторам риска ее развития относятся женский пол и пожилой возраст.

Клинико-морфологические проявления ЛПП при лечении амоксициллином/клавуланатом, как указывалось выше, могут зависеть от продолжительности лечения, а также от возраста — для молодых пациентов более характерны гепатоцеллюлярные поражения, в то время как для пожилых — холестатические или смешанные [25]. В двух исследованиях выявлена ассоциация между гаплотипом DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 и амоксициллин-индуцированным холестатическим гепатитом [45, 46].

Несмотря на то что у большинства пациентов прогноз при поражениях печени, вызванных амоксициллином/клавуланатом, хороший, неблагоприятные исходы (персистирующее поражение, трансплантация печени или смерть), по результатам проспективного исследования, могут наблюдаться у 7% больных [25]. Поскольку риск гепатотоксичности связан, прежде всего, с клавулановой кислотой, ее максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет ограничена 600 мг/сут, для детей до 12 лет — 10 мг/кг массы тела [47].

Частота флуклоксацалин-индуцированных поражений печени по данным британского популяционного исследования составляет 1,8 на 100 000 назначений (или 2,6 на 100 000 потребителей) [23], по расчетам австрийских экспертов — 8,5 на 100 000 назначений [2], частота желтухи — 3,6 на 100 000 назначений [44]. Как указывалось выше, флуклоксациллин-индуцированное поражение печени сильно коррелирует с наличием аллеля HLA-B*5701. Однако ЛПП при приеме флуклоксациллина развивается только у одного из 500–1000 носителей HLA-B*5701, что подтверждает предположение о том, что для возникновения гепатотоксичности необходимо комплексное воздействие генетических и других факторов риска [14].

Применение цефалоспоринов, за исключением цефтриаксона, вызывающего псевдолитиаз [10], крайне редко ассоциируется с гепатотоксическими реакциями.

Отдельные случаи острой печеночной недостаточности описаны при лечении цефтриаксоном, цефуроксимом, цефазолином, цефотаксимом, а также карбапенемами и азтреонамом [2]. Риск развития ЛПП для препаратов, не метаболизирующихся в печени, низкий [21].

Макролиды и кетолиды

Макролиды могут быть отнесены к числу безопасных лекарственных средств, так как их гепатотоксический потенциал, проявляющийся преимущественно холестатическим гепатитом, расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов.

Применение в высоких дозах и/или длительный прием могут увеличить риск развития дисфункции печени [48]. В зависимости от способности взаимодействовать с CYP3A4 все макролиды можно подразделить на три основные группы: 1) сильные ингибиторы этого изофермента (тролеандомицин, эритромицин и кларитромицин); 2) препараты с более слабым действием на CYP3A4 (мидекамицин, джозамицин и рокситромицин) и 3) препараты, не влияющие на активность CYP3A4 (азитромицин, спирамицин и диритромицин) [49]. Препараты первой группы метаболизируются с участием CYP3A4 и посредством N-деметилирования образуют реактивные нитрозоалканы, связывающиеся с цитохромом P450. Образование комплекса между метаболитом и активным центром фермента происходит путем ковалентной связи, что приводит к необратимому угнетению активности последнего. Препараты второй группы образуют комплексы в меньшей степени, третьей — вообще не образуют комплексы с цитохромом. Считают, что риск гепатотоксичности в связи с образованием реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина и тролеандомицина (особенно при длительном применении и/или в высоких дозах) и ничтожно мал для азитромицина, спирамицина и диритромицина [48].

Разные эфиры эритромицина имеют разный потенциал гепатотоксичности и в зависимости от этого показателя располагаются в следующем порядке: этилсукцинат > эстолат > стеарат > пропионат [2]. В целом риск гепатотоксических реакций при применении эритромицина оценивается как достаточно высокий [50]. В ряде исследований повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 15% пациентов, получавших эритромицин более 2 недель, гепатит — у 2% [51, 52]. В некоторых странах с развитой системой фармаконадзора эритромицин, согласно результатам анализа спонтанных сообщений, опережает по частоте гепатотоксических реакций амоксициллин/клавуланат, флуклоксациллин и другие

антибактериальные средства [53]. Анализ базы фармаконадзора ВОЗ, получающей спонтанные сообщения о нежелательных реакциях на ЛС со всего мира, также показал, что эритромицин, наряду с цефтриаксоном и миноциклином, входит в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с гепатотоксическими реакциями у детей и подростков в возрасте до 18 лет, и находится на втором месте (после рифампицина) среди антибиотиков, наиболее часто вызывающих ЛПП у новорожденных [54].

Частота развития ЛПП под влиянием эритромицина, рассчитанная на основании результатов клинических исследований и данных фармаконадзора, составила 3,6 на 100 000 назначений [2, 11]. Аналогичные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании, оценивавшем риск развития холестатической желтухи, связанной с применением эритромицина (3,6 на 100 000 потребителей) [55].

Прогноз при ЛПП, вызванном эритромицином, в целом благоприятный, летальные случаи наблюдаются крайне редко [24, 53]. По результатам британского исследования в госпитализации по поводу острого гепатита нуждаются 2,28 из 1 млн пациентов, получавших 10-дневный курс препарата [56].

Данных о кларитромицине меньше, однако опубликованные случаи позволяют предположить, что он обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжен с аналогичным риском развития ЛПП [57, 58]. В частности, в британском популяционном исследовании скорректированное отношение шансов гепатотоксичности при применении кларитромицина даже несколько превышало таковое для эритромицина (6,1 против 5,3) [23]. Аналогичные результаты получены и австрийскими экспертами при расчете частоты гепатотоксичности кларитромицина на 100 000 назначений [2]. Она составила 3,8 (по сравнению с 3,6 для эритромицина). У пациентов пожилого

возраста при приеме высоких доз препарата может развиваться обратимый холестатический гепатит [57]. Описаны единичные случаи фульминантной печеночной недостаточности, в том числе с летальными исходами [57–60], а также летальный исход вследствие прогрессирующего холестатического поражения печени у 59-летней женщины с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью, получившей короткий курс лечения кларитромицином (1 г/сут в течение 3 дней) [61]. Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором CYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может существенно повышаться на фоне лекарственных взаимодействий, а также на фоне исходных заболеваний печени [60].

Еще одним хорошо изученным в плане безопасности макролидом является азитромицин. Наряду с эритромицином и кларитромицином он относится к самым широко используемым препаратам этой группы в мире, а в ряде стран значительно опережает по уровню потребления другие макролиды. Например, в США в 2009 г. азитромицин по числу назначений занимал 5-е место среди всех ЛС (53,8 млн рецептов) [62].

По своей химической структуре азитромицин является азалидом (15-членным макролидом) и имеет ряд преимуществ перед другими макролидами, в том числе с точки зрения потенциальной гепатотоксичности. Помимо незначительного метаболизма и ничтожно малого риска лекарственных взаимодействий, это связано и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами. Например, при инфекциях дыхательных путей курсовая доза эритромицина составляет 14 000–20 000 мг, кларитромицина — 7 000–10 000 мг, джозамицина — 10 500–15 750 мг, в то время как азитромицина — 1500 мг.

Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина подтверждается и результатами фармакоэ-

пидемиологических исследований. В обзорной статье Chang C. Y. и Schiano T. D. приводятся данные 7 проспективных и ретроспективных исследований, посвященных изучению гепатотоксичности ЛС при их применении в широкой медицинской практике [63]. Ни в одном из них не выявлено ни одного случая поражения печени, вызванного азитромицином. В Pubmed содержатся публикации лишь о 4 случаях обратимого внутрипеченочного холестаза при приеме азитромицина взрослыми пациентами, большинство из которых имели дополнительные факторы риска [64–67]. У детей описаны только случаи бессимптомного повышения печеночных ферментов [68].

В базе данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях FDA (AERS) у больных, получавших азитромицин, за период с 1.11.1991 г. по 19.07.2000 г. было зарегистрировано 24 случая ЛПП (19 у взрослых и 5 у детей), в 5 из которых азитромицин применяли совместного с потенциально гепатотоксичными препаратами (парацетамол и/или НПВС) [69]. За этот период число назначений азитромицина превысило 200 млн. Таким образом, частота развития тяжелых гепатотоксических реакций составила менее 0,01 случая на 100 000 назначений (менее 1 случая на 10 000 000 назначений). В базе данных ВОЗ (VigiBase) сообщения о серьезных ЛПП у детей и подростков, получавших азитромицин, отсутствуют [54]. Следует отметить, что при анализе этой базы было выявлено лишь два макролида, применение которых ассоциировалось с гепатотоксичностью у лиц в возрасте до 18 лет, — эритромицин и джозамицин.

На сайте FDA также расположен документ, посвященный анализу зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных явлений при применении азитромицина у детей и подростков. Анализ основан на данных системы AERS, в которую поступают сообщения от производителей ЛС, медицинских и фармацевтических

работников, а также пациентов. В период с 10.06.2005 г. по 30.09.2009 г. в AERS поступили сообщения о трех случаях серьезных ЛПП у детей, получавших азитромицин, в одном из которых понадобилась трансплантация печени, однако доказать причинно-следственную связь с препаратом не удалось ни в одном из них, так как у всех пациентов имелись другие факторы, которые могли быть причиной ЛПП, включая хроническую сердечную недостаточность, применение других препаратов с гепатотоксическим действием и острый вирусный гепатит.

Другие макролиды в связи с более редким применением хуже изучены в фармакоэпидемиологических исследованиях, однако при их использовании также описаны ЛПП, включая серьезные [71–73].

Среди родственных макролидам соединений наибольшее беспокойство с точки зрения риска гепатотоксичности вызывает единственный представитель группы кетолидов телитромицин. Небольшое и умеренное повышение уровня АЛТ при применении этого препарата было зарегистрировано еще на стадии домаркетинговых испытаний. В частности, в III фазе клинических исследований повышение уровня АЛТ в группе пациентов, получавших телитромицин, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе плацебо. При применении препарата в медицинской практике были зарегистрированы серьезные гепатотоксические реакции, в том числе потребовавшие трансплантации печени и с летальным исходом. На основании анализа постмаркетинговых данных, содержащихся в базе данных FDA, была рассчитана частота сообщений о печеночной недостаточности при применении телитромицина, которая составила 167 случаев на 1 млн человеко-лет [74]. По данным производителя, телитромициноиндуцированный гепатит встречается с частотой 7 случаев на 10 000 пролеченных пациентов [75]. Анализ спонтанных сообщений, поступающих в базу данных нежелательных реакций

FDA, показал, что риск гепатотоксичности при применении телитромицина на 82% выше, чем при применении других ЛС [76]. ЛПП, вызываемое телитромицином, характеризуется быстрым появлением симптомов, в том числе желтухи, лихорадки, боли в животе и в некоторых случаях асцита [10]. Из 42 недавно опубликованных случаев гепатотоксичности в 25 развилась желтуха, в 32 — понадобилась госпитализация, в 14 были диагностированы тяжелые ЛПП (степень 4 и 5), одному пациенту была пересажена печень, четверо пациентов умерли [77]. При повторном введении телитромицина больному, у которого во время предыдущего курса лечения наблюдались нежелательные эффекты со стороны печени, развился рецидив острого гепатита [78]. В связи с гепатотоксичностью в США и Евросоюзе применение препарата ограничено случаями внебольничной пневмонии, возбудители которой резистентны к другим антибиотикам.

Фторхинолоны

Умеренное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови рассматривается как групповой эффект фторхинолонов. Тяжелые ЛПП, наблюдавшиеся при применении отозванных с рынка тровафлоксацина и темафлоксацина, связывают с наличием в их структуре дифторфенилового радикала. Другие фторхинолоны даже при применении у пациентов с исходными заболеваниями печени, в том числе при длительном лечении в составе противотуберкулезных схем, крайне редко вызвали выраженные гепатотоксические реакции [12, 79, 80].

Учитывая большой объем потребления препаратов этой группы, считается, что частота гепатотоксических реакций, особенно тяжелых, при применении фторхинолонов очень низкая [11]. Например, по данным фармаконадзора во Франции, частота гепатита, некроза и печеночной недостаточности составляет для левофлоксацина менее 1 случая на 5 млн назначе-

ний [81]. Риск гепатотоксических реакций при применении моксифлоксацина может быть выше. Данные клинических исследований и фармаконадзора позволяют предположить, что повышение уровня печеночных ферментов наблюдается примерно у 1–5% пациентов [82]. В литературе описано не менее 9 летальных исходов, обусловленных ЛПП при применении данного препарата [10]. Случаи печеночной недостаточности, в том числе с летальными исходами, описаны и при применении других фторхинолонов, в частности ципрофлоксацина и левофлоксацина. Гепатоцеллюлярных поражений при применении гемифлоксацина до сих пор не описано, однако считают, что это связано, прежде всего, с его недолгим пребыванием на рынке [10].

Аминогликозиды

Потенциал собственной гепатотоксичности у аминогликозидов низкий или полностью отсутствует [10], однако есть сообщения о единичных случаях серьезных ЛПП при их применении [83]. У пациентов с заболеваниями печени повышается риск развития нефротоксических реакций аминогликозидов [84].

Тетрациклины и глицилциклины

Внутривенное введение высоких доз тетрациклинов, как указывалось выше, ассоциируется с высоким риском гепатотоксичности, однако при приеме низких доз внутрь препараты этой группы очень редко вызывают ЛПП. В одном исследовании частота ЛПП составила 1 случай на 18 миллионов суточных доз, в другом — 3,7 случая на 100 000 потребителей или 1,5 случая на 100 000 назначений [23, 85]. Характерным поражением печени, обусловленным высокими внутривенными дозами, является микровезикулярный стеатоз, низкими пероральными дозами — холестаз [10]. Незарегистрированный в РФ миноциклин, наряду с нитрофурантоином, наиболее часто сре-

ди антибактериальных препаратов вызывает хронический аутоиммунный гепатит [86].

При применении недавно появившегося на рынке представителя близкой к тетрациклинам группы глицилциклинов тигециклина ЛПП пока не описано [10].

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол могут вызывать холестаз и некроз клеток печени. В исследовании типа «случай–контроль» отношение шансов развития ЛПП при применении сульфаниламидов составило 11,4, число госпитализаций на миллион пациентов, получивших 10-дневный курс лечения, — 4,8 случая [56]. Самый гепатотоксичный препарат этой группы — сульфасалазин [10]. Согласно результатам британского исследования, частота нежелательных реакций со стороны печени при его применении составляет 1 на 1000 потребителей и аналогична таковой для амоксицилина/клавуланата [23]. Большинство гепатотоксических реакций сульфаниламидов носят легкий характер и саморазрешаются в течение нескольких недель после отмены, однако описаны и тяжелые нежелательные реакции, включая случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при применении ко-тримоксазола [87, 88]. Риск гепатотоксических реакций сульфаниламидов выше у медленных ацетиляторов [89].

Линкосамиды

Наиболее хорошо изученный препарат в группе линкосамидов — клиндамицин. Для него характерен смешанный тип поражений печени [10]. У 50% больных наблюдается бессимптомное повышение уровня АЛТ, который возвращается к норме, несмотря на продолжающееся лечение [2]. Тяжелые ЛПП наблюдаются редко [90].

Оксазолидиноны

При длительном лечении линезолидом описан единственный случай тяжелой печеночной недо-

статочности и лактоацидоза, при биопсии печени был выявлен микровезикулярный стеатоз [91]. Это поражение связывают с нарушением функции митохондрий под влиянием препарата [92].

Нитрофураны

Наиболее хорошо изученный препарат данной группы — нитрофурантоин. Он может вызывать острый (холестатический или грануломатозный) гепатит [56] или хронический аутоиммунный гепатит с образованием антиядерных антител, антител к гладким мышцам, гипергаммаглобулинемией и типичной гистологической картиной [86]. Частота ЛПП низкая — около 0,0003% [2]. Одним из главных факторов риска считается длительное применение препарата (более 10 дней). Прогноз в целом хороший, как правило, отмена препарата приводит к быстрому улучшению. Гепатотоксические реакции описаны в основном у женщин, однако это связывают с преимущественным применением нитрофурантоина для профилактики и лечения неосложненных инфекций мочевых путей у этой категории пациентов.

Другие антибактериальные препараты

Гипербилирубинемия является наиболее частым побочным эффектом при длительном применении фузидиевой кислоты [93]. Она может вызывать дозозависимые холестатические реакции, особенно при внутривенном введении. В основе этих поражений могут лежать два механизма нарушения выведения желчи под влиянием препарата [94].

Производные нитроимидазола, включая наиболее широко применяемый препарат этой группы метронидазол, крайне редко ассоциируются с гепатотоксичностью, особенно тяжелой. В доступной литературе имеется лишь одно сообщение о развитии фульминантной печеночной недостаточности при применении у

молодой женщины с желтухой в анамнезе на прием этого препарата [95], а также четыре сообщения об умеренной или тяжелой гепатотоксичности, включая случай, потребовавший трансплантации печени вследствие массивного подострого некроза, у пациентов, получавших комбинированный препарат метронидазола и спирамицина [73].

При применении хлорамфеникола описаны редкие случаи холестаза и желтухи. Поскольку применение препарата на протяжении нескольких десятилетий строго ограничено в большинстве стран из-за серьезных гематологических реакций, оценить риск его гепатотоксических реакций в фармакоэпидемиологических исследованиях, проводимых преимущественно в Северной Америке и Западной Европе, не представляется возможным. Хлорамфеникол является ингибитором митохондриальных ферментов печени, поэтому риск гепатотоксичности может повышаться на фоне лекарственных взаимодействий.

Таким образом, антибактериальные препараты, несмотря на относительно низкую частоту гепатотоксических реакций, особенно серьезных, в целом могут быть причиной ЛПП. При назначении антибиотиков следует учитывать известные факторы риска, в том числе характерные для конкретных препаратов [10]. Во многих случаях гепатотоксические реакции антибиотиков имеют идиосинкратическую природу и не могут быть предусмотрены, поэтому до того, как будут определены генетические факторы, способствующие их развитию, и разработаны доступные для рутинного применения фармакогенетические тесты, основной мерой профилактики тяжелых ЛПП является бдительность врачей и пациентов в отношении признаков гепатотоксичности и в случае их появления — быстрая отмена препарата [10].

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 02/2012

Новый прокинетик в Казахстане



Кайбуллаева Д.А.

Отдел гастроэнтерологии и гепатологии,
НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

В современном мире выявляются все больше гастроэнтерологических нарушений, связанных с нарушением моторики желудка и кишечника. Под моторикой понимают последовательность движений, которые в своей совокупности нужны для выполнения какой-либо определённой задачи. Следовательно, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в виде снижения или усиления перистальтики или дискинезии какого-либо из отделов пищеварительного тракта, могут быть важным патогенетическим фактором развития многих гастроэнтерологических заболеваний, с другой стороны, они могут возникать вторично на фоне ряда других патологических состояний.

Так, к группе заболеваний с первичным нарушением моторики пищеварительного тракта относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и различные дискинезии пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм, кардиоспазм), функциональная диспепсия и дискинезии двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей и сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника. В то же время многие неврологические заболевания, метаболические, оперативные вмешательства, лекарственные средства могут стать причиной нарушения моторики ЖКТ.

Важным компонентом лечения при всех клинических формах диспепсии служат прокинетики. Прокинетики – фармакологические препараты, которые на разных уровнях и с помощью разных механизмов меняют пропульсивную активность ЖКТ и ускоряют транзит субстрата (пищевого болюса) по нему.

Новым прокинетиком с комбинированным механизмом действия является итоприда гидрохлорид. В настоящее время в аптеках Казахстана впервые появился итоприда гидрохлорид, широко используемый во всем мире. В нашей стране его представляет чешская компания Про.Мед.Прага под названием

ИТОМЕД. В данной статье представлен обзор литературы о возможностях применения препарата итомед в ежедневной клинической практике узкого специалиста гастроэнтеролога и врача широкого профиля – терапевта.

Итоприд – это новый гастропрокинетик с комбинированным механизмом действия. Итоприд является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Таким образом, итомед оказывает двойное действие и обеспечивает гармоничный эффект на протяжении всего ЖКТ. Несмотря на то что препарат является сравнительно новым прокинетиком, он имеет уже достаточно большую доказательную базу. Так, в сравнительном исследовании при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

(ГЭРБ) итоприд в сравнении с домперидоном показал спустя 2 нед. после начала лечения более высокую общую эффективность с уменьшением симптоматики (существенное или умеренное улучшение), составившую 61,0%, а в группе препарата домперидон – 54,3% ($p > 0,05$). По окончании курса лечения через 1 мес. эффективность, включающая исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и симптомов диспепсии, составила в группе препарата итоприд 78,7%, а в группе препарата домперидон 63,1% ($p > 0,05$) при меньшем числе побочных эффектов в первой группе.

Проведенное крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в США и Австралии показало эффективность применения итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии. Через 8 нед. лечения клинические симптомы диспепсии у 57, 59 и 64% больных, получавших итоприда гидрохлорид (соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в день), полностью исчезли или значительно уменьшились, и у 41% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,05$). В работе не было выявлено влияния итоприда в суточной дозе 150 мг (обычно применяемая терапевти-

ческая дозировка) на продолжительность интервала Q-T и уровень пролактина в крови, что свойственно другим прокинетики.

В Японии, где итоприда гидрохлорид применяется с 1995 г., было проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование эффективности применения в течение 2 нед. у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки (у 111 пациентов) и цизаприда в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки (у 114 пациентов).

Умеренное или значительное клиническое улучшение наблюдалось у 79,3% больных, получавших итоприда гидрохлорид, и у 71,9% пациентов, получавших цизаприд. Авторы сделали вывод о высокой эффективности применения итоприда гидрохлорида в лечении больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии. Также был отмечен также хороший эффект итоприда у больных хроническим гастритом с сопутствующими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Диабетическая гастропатия, сопровождающаяся задержкой эвакуации пищи из желудка, проявляющаяся симптомами желудочно-кишечной диспепсии или гастропареза, встречается у 50% больных сахарным диабетом. Итоприд представляет собой эффективный и безопасный прокинетик с антиэметическим эффектом, использование которого у больных с диабетическим гастропарезом является клинически и патогенетически обоснованным. Недавнее исследование по оценке клинической эффективности прокинетики итоприда в виде монотерапии и в ком-

бинации с ингибитором протонной помпы (ИПП) при ГЭРБ позволило сделать следующие выводы:

- по влиянию на симптомы ГЭРБ итоприд не уступает монотерапии омепразолом в дозе 40 мг в сутки;
- комбинированная терапия омепразолом и итопридом эффективнее любого вида монотерапии по влиянию на время закисления пищевода, но почти не отличается от монотерапии по контролю над изжогой и отрыжкой;
- итоприд в виде монотерапии рекомендуется пациентам ГЭРБ в целях контроля симптомов в отсутствие эрозий, незначительных изменений в пищеводе и в виде второго базисного средства при необходимости применения ИПП.

В многочисленных клинических исследованиях итоприда гидрохлорид зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Основными побочными эффектами при приеме итоприда гидрохлорида явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

G. Holtmann (Австралия) составил сводную таблицу, в которой представил сравнительную характеристику фармакологических свойств различных прокинетики, которая также была представле-

на в сокращенном виде в статье А.А. Шептулина (с учетом препаратов, применяющихся в России). Эти же препараты используются у нас в Казахстане.

Как отметил G. Holtmann, характеризуя представленные в таблице данные, итоприда гидрохлорид выгодно отличается от остальных препаратов, стимулирующих двигательную функцию желудка, сочетанием, с одной стороны, двойного механизма прокинетического действия (ингибирование D2-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы), а с другой стороны, отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T). Как считает G. Holtmann, это дает основание рассматривать итоприда гидрохлорид как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений желудка.

Таким образом, лучшие клинические результаты, отсутствие центральных и нейроэндокринных (экстрапирамидных) побочных эффектов, отсутствие влияния на интервал Q-T, позволяют применять итоприд при многих состояниях, сопровождающихся снижением перистальтики ЖКТ. Появление нового класса прокинетики с более широкими терапевтическими возможностями благодаря комбинированному механизму действия, высокой эффективности и минимуму побочных эффектов позволит повысить результативность терапии нарушений моторики верхних и нижних отделов пищеварительного тракта в практике многих казахстанских врачей.

Таблица. Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетики

Клинические симптомы	Итоприд	Метоклопрамид	Домперидон
Прокинетическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Механизм действия	Двойной D2-антагонист Ингибитор АЦХ	Двойной D2-антагонист 5-НТ4-антагонист	Одинарный D2-антагонист
Противорвотное действие	Умеренное	Выраженное	Умеренное
Удлинение интервала Q-T	Не вызывает	Не вызывает	Не вызывает
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Часто	Редко

Препараты растительного происхождения в лечении заболеваний печени



Шульпекова Ю.О.

Кафедра семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, г. Москва

Несмотря на появление в арсенале современной гепатологии мощных препаратов, позволяющих бороться с причинами болезней печени и вмешиваться в ключевые звенья патогенеза, врачи продолжают обращаться к старым, «проверенным временем» рецептам. И в наше время в лечении гепатопатий достаточно широко применяются лекарственные препараты растительного происхождения.

Подобные препараты, как правило, классифицируют вместе с другими медикаментами под общим названием «гепатопротекторы», хотя, строго говоря, этот термин не вполне приемлем, так как не отражает направленности эффекта лекарственного вещества. В наиболее распространенном понимании гепатопротекторы – это класс разнообразных препаратов, которые, независимо от механизма действия, повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям. Однако общий характер термина «гепатопротекторы», по-видимому, отражает, недостаточную глубину наших знаний о патогенезе болезней печени, о механизмах повреждения, регенерации, фиброза и злокачественной трансформации гепатоцитов.

К гепатопротекторам относят также различные препараты растительного происхождения, оказывающие лечебное воздействие

при заболеваниях печени. Среди них наиболее известными являются различные лекарственные формы расторопши пятнистой, чистотела, дымянки, артишока, цикория, тысячелистника, кассии и др.

Хотя большинство лекарств растительного происхождения не прошли рандомизированных контролируемых клинических испытаний, они продолжают занимать достойное место в лечении различных заболеваний печени и желчевыводящих путей. Подобные препараты нельзя отнести к основным лекарственным средствам с доказанной и предсказуемой эффективностью, обладающим мощным потенциалом. Однако, как показывает практика, их применение оправдано в качестве дополнительных, вспомогательных, или даже альтернативных средств лечения.

Лечебное действие большинства растительных препаратов, применяемых при патологии печени, направлено на уменьшение повреждения и фиброза печени, коррекцию дискинезии желчевыводящих путей. Эти нарушения выступают в качестве универ-

сальных расстройств, присущих большинству заболеваний печени, и рассматриваются ниже.

Практически во всех случаях, независимо от этиологии болезни, общим патогенетическим звеном в патогенезе повреждения печени служит окислительный стресс. Окислительный стресс – состояние, при котором антиоксидантные системы клетки не способны противостоять образованию и накоплению в ней свободных радикалов.

Свободные радикалы – это молекулы со свободным непарным электроном. Наличие свободного электрона создает электрохимическую нестабильность и придает молекуле «агрессивность». Свободные радикалы, «вырывая» электрон у других молекул, повреждают клеточные белки и мембраны. Атакованная «пострадавшая» белковая или липидная молекула, в свою очередь, становится свободным радикалом. В результате развивается перекисное окисление – цепная реакция повреждения клеточных структур.

Выработка активных форм кислорода – обычное явление в

процессе клеточного дыхания. К категории свободных радикалов, образующихся в клетке в процессе жизнедеятельности, относятся гидроксильные, пероксильные, нитроксильные, алкоксильные, супероксид-анион-радикалы, перекись водорода и синглетный молекулярный кислород.

Содержание свободных радикалов чрезмерно возрастает в условиях алкогольной интоксикации, при повреждении печени и воспалении (независимо от этиологии), дефиците антиоксидантов, гипоксии, воздействии некоторых лекарств.

В условиях воспаления печени источником выработки активных форм кислорода служат клетки воспалительного инфильтрата. Катализаторами реакций перекисного окисления служат железо и медь. Известно, что при хронических болезнях печени наблюдаются повышенное накопление в паренхиме железа; при холестатических заболеваниях – меди.

Свободные радикалы оказывают прямое и опосредованное цитотоксическое действие. Мишенями прямого цитотоксического действия свободных радикалов оказываются клеточные мембраны, внутриклеточные липиды, белковые молекулы, ДНК. Повреждение этих молекул сопровождается нарушением структуры и функций органелл, генетическими мутациями, гибелью клетки. Нарушение целостности мембран митохондрий приводит к «утечке» цитохрома С в цитоплазму, где он катализирует каскад ферментов апоптоза.

Непрямое цитотоксическое действие свободных радикалов ведет к формированию аутоантител, что в особенности выражено при алкогольной болезни печени.

Процессы перекисного окисления и повреждение гепатоцитов тесно взаимосвязаны с повышенной продукцией про-

воспалительного цитокина – туморнекротизирующего фактора альфа (TNF- α). TNF- α выступает как один из универсальных факторов повреждения паренхимы печени при воспалительных и дистрофических процессах различной этиологии. Туморнекротизирующий фактор вырабатывают активированные макрофаги печени и клетки воспалительного инфильтрата. TNF- α способен вызывать программированную гибель (апоптоз) клеток печени. Накопление TNF- α сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клетки и накоплением свободных радикалов кислорода.

Окислительный стресс и TNF- α -опосредованный механизм повреждения печени наиболее хорошо изучены при алкогольной болезни печени, неалкогольном стеатогепатите и вирусных гепатитах.

Продукты перекисного окисления оказывают стимулирующее воздействие на развитие фиброза печени. Центральную роль в продукции компонентов межклеточного матрикса, матриксных протеаз и их ингибиторов в печени играют звездчатые клетки (клетки Ито). В разворачивании процесса фиброобразования ключевыми этапами служат активация клеток Ито и их превращение в миофибробласты, продуцирующие межклеточный матрикс. Эти события происходят под действием некоторых биологически активных факторов, среди которых особую роль играют активные формы кислорода.

В организме существует система естественной антиоксидантной защиты, которую можно подразделить на первичную (ферменты-антиоксиданты) и вторичную (молекулы-«уборщики»).

Активность первичной антиоксидантной защиты направлена на нейтрализацию активных

форм кислорода. Ее составляют разнообразные ферменты: супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидаза, металлотоксирующие белки. Они катализируют превращение активных форм кислорода в перекись водорода и в менее агрессивные кислородные радикалы. Конечными продуктами нейтрализации активных форм кислорода служат вода и кислород.

Вторичная антиоксидантная защита осуществляет «блокирование», своеобразное «тушение» радикалов. Таким образом, они тормозят развитие цепной реакции образования новых агрессивных молекул. К антиоксидантам вторичной защиты относятся: водорастворимые витамины С, Р, б-каротин, убихиноны, биофлавоноиды – рутин, кверцетин, цитрин, гесперидин, аскорутин; липоевая кислота, жирорастворимые витамины – А, Е, К, серосодержащие аминокислоты (глутатион, цистеин, метионин), цитохром С, хелаты, микроэлементы – селен, цинк. Определенную роль во вторичной антиоксидантной защите выполняют медь, марганец, железо, мочевиная кислота.

Необходимо учитывать, что все звенья антиоксидантной системы связаны тесными функциональными связями. Например, витамин С восстанавливает окисленную форму токоферола в его активную форму, обладающую антиоксидантным потенциалом. Цистеин и селен необходимы для осуществления функций глутатионпероксидазы, поддерживающей регенерацию глутатиона. Липоевая кислота также переводит окисленный глутатион в его активную функциональную форму.

По данным экспериментальных работ, лекарственные формы антиоксидантов способствуют подавлению воспалительно-некротической реакции в печени, торможению развития фиброза, стимулируют процессы регенерации и снижают риск

злокачественной трансформации гепатоцитов. На основании этих экспериментов предложено использование антиоксидантов (в том числе растительного происхождения) в лечении различных хронических заболеваний печени, учитывая общие патогенетические черты их развития.

Лечебное действие многих растительных «гепатопротекторов» основано на восполнении дефицита антиоксидантных молекул в клетках печени, что делает последние более устойчивыми к повреждению.

Как правило, растительные препараты также обладают дополнительными полезными эффектами – желчегонным, успокаивающим, мочегонным и прочими.

При заболеваниях печени пациентов нередко беспокоят проявления сопутствующей дискинезии желчевыводящих путей, которая проявляется болями в подложечной области и правом подреберье после жирной пищи, тошнотой, вздутием живота, появлением горечи во рту. Косвенным отражением дискинезии служит образование осадка желчи в желчном пузыре.

К сожалению, в настоящее время разработка и проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности растительных препаратов, обладающих антиоксидантным потенциалом и желчегонным действием, существенно осложнены. Это объясняется трудностью строгой оценки функционального состояния антиоксидантной системы у каждого участника исследования, индивидуальными различиями в метаболизме и характере действия растительных препаратов. Таким образом, в наши дни доказательная база по применению этих препаратов отсутствует. Однако многолетний опыт применения растительных препаратов, обладающих антиоксидантным потенциалом и желчегонным действием, показал их несомнен-

ную лечебную эффективность и хорошую переносимость у большинства больных.

Остается востребованным в практике и такой препарат растительного происхождения, как ЛИВ.52. В состав препарата ЛИВ.52 входят порошки (в таблетированной форме препарата) или экстракты (при выпуске в форме сиропа) следующих лекарственных растений: цикорий обыкновенный, каперсы колючие, тысячелистник обыкновенный, кассия западная, терминалия аржуна, паслен черный и тамарикс галльский.

Препараты цикория широко применяются в медицинском назначении и в диетическом питании. Корни цикория содержат до 60% инулина, сахар, белковые вещества, пектин, холин, смолы и другие вещества. В млечном соке листьев и стеблей содержится горькое вещество лактулин, в цветках – гликозид цикорин. Цикорин оказывает успокаивающее, желчегонное, противовоспалительное и мочегонное действие. Горечи, содержащиеся в его составе, повышают аппетит и нормализуют двигательную активность желудка и кишечника.

Каперсы колючие человек с давних времен применял в качестве пряности. Цветущие бутоны каперсов содержат гликозиды, рутин, вследствие чего при их употреблении возбуждается аппетит. Каперсы содержат витамины, в том числе большое количество аскорбиновой кислоты, сахара, органические кислоты. Народная медицина с древних пор использовала каперсы для лечения различных заболеваний. Цветочные почки, листья и свежие ветви обладают про-регенераторным и противовоспалительным потенциалом. Выражено также обезболивающее, желчегонное и мочегонное действие. Кроме того, каперсы снижают повышенное артериальное давление.

В листьях и цветках тысяче-

листника содержатся эфирные масла, секвитерпеновые лактоны, флавоноиды, алколоиды, сапонины, дубильные вещества, горечи, органические кислоты, каротин, витамины С и К, молибден. Дубильные вещества, эфирные масла и хамазулен обуславливают противовоспалительное, бактерицидное и регенераторное действие тысячелистника. Тысячелистник обладает кровоостанавливающим действием, его применяют при геморроидальных кровотечениях, кровотечениях из носа и десен. Компоненты травы оказывают расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кишечника и желчных путей, повышают аппетит, увеличивают желчеотделение, уменьшают выраженность метеоризма и обладают способностью снижать артериальное давление.

Основным действующим веществом кассии (другие названия – сenna, александрийский лист) являются антрагликозиды, которые обладают слабительным действием. Под влиянием пищеварительных ферментов и воздействием бактерий антрагликозиды распадаются на сахара и аглюконы; последние раздражают рецепторы слизистой оболочки пищеварительного тракта, усиливая двигательную активность толстой кишки, не увеличивая при этом секреции.

Терминалия арджуна содержит в своем составе кальций, магний, цинк, флавоноиды и антиоксиданты, ненасыщенные жирные кислоты, фитостеролы, сапонины, гликозиды, коэнзим Q10, танин. Обладает выраженным антиоксидантным эффектом.

Трава паслена применяется как болеутоляющее, противовоспалительное, спазматическое средство. Плоды обладают выраженным успокаивающим действием, оказывают жаропонижающее, мочегонное, болеутоляющее, противовоспалительное действие.

Будь счастлив и здоров!



Лив-52®

**КОМПЛЕКСНЫЙ РАСТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
ЛИВ.52 – СИЛА ВАШЕЙ ПЕЧЕНИ**

**Содержит экстракты семи лекарственных растений,
собранных на высокогорных плантациях в Гималаях:**

- Каперсы колючие
- Цикорий обыкновенный
- Паслен черный
- Терминалия аржуна
- Сенна западная
- Тамариск галльский
- Тысячелистник обыкновенный



КОМБИНИРОВАННЫЙ СОСТАВ ТРАВ ОКАЗЫВАЕТ КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВЕСЬ ОРГАНИЗМ В ЦЕЛОМ:

- защищает печень от токсических веществ
- способствует регенерации клеток печени
- улучшает коллоидные свойства желчи, предупреждает образование желчных камней
- улучшает сократительную функцию желчного пузыря
- улучшает процесс пищеварения и усвоения пищи
- усиливает внутриклеточный обмен, стимулирует биосинтез белков, фосфолипидов, холестерина
- уменьшает дегенеративные, жировые и фибринозные изменения
- стимулирует гемопоэз (кроветворение)
- снижает уровень этилового спирта и его токсических продуктов распада в крови, ускоряет его выведение с мочой

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛИВ.52

В составе комплексной терапии:



острые (в период реконвалесценции) и хронические вирусные гепатиты



анорексия (отсутствие аппетита) и потеря веса



профилактика токсических поражений печени, вызываемых антибактериальными, жаропонижающими, контрацептивными, противотуберкулезными, противоопухолевыми препаратами, химическими веществами, алкоголем.



СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

- Острый вирусный и хронический гепатит – взрослым по 2-3 таблетки 3-4 раза в день, детям старше 6 лет по 1-2 таблетки 3-4 раза в день. Продолжительность лечения острого вирусного гепатита 1 месяц, хронического – 6 месяцев
- Анорексия и потеря веса – взрослым по 2 таблетки 2-3 раза в день, детям старше 6 лет по 1 таблетке 2-3 раза в день в течение 1 месяца
- Для профилактики токсических поражений печени – по 2 таблетки 2 раза в сутки

Спрашивайте в аптеках вашего города!

РК-ЛС-5- № 003804 от 11.07.2007 г.

Производитель: Дэ Хималая Драг Ко, Индия

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Отпускается без рецепта.

Разрешение № 153 от 16.06.2008 г.

ТОО «Трансатлантик Алматы» Казахстан, ул. Джангильдина 31, БЦ «Жар-су»,
офис 200, тел. +7 (727) 2 785 999 (94)

Himalaya
HERBAL HEALTHCARE

Тамарикс галльский стимулирует синтез белков и липидных компонентов клетки.

Следует подчеркнуть, что действие препарата ЛИВ.52 носит комплексный характер. Важной составляющей лечебного эффекта служит антиоксидантное действие: препарат повышает содержание клеточных токоферолов, препятствующих реакции перекисного окисления. Препарат снижает деградацию клеточных мембран, обусловленную НАДФН-зависимым перекисным окислением липидов, повышает уровень токоферолов (антиоксидантов), гепатоцитов, предотвращает формирование радикальных дериватов. Таким образом, в условиях патологии печени ЛИВ.52 может выступать как средство патогенетической терапии, ограничивающее процесс повреждения и препятствующее развитию фиброза.

Растительные компоненты ЛИВ.52 повышают выработку в клетках печени фермента «клеточного дыхания» – цитохрома Р-450, а также фермента, способствующего нейтрализации этанола – ацетальдегиддегидрогеназы. Этот дополнительный эффект способствует уменьшению повреждающего действия этанола и высокотоксичного продукта обмена этанола – ацетальдегида, предотвращает связывание ацетальдегида с белками клетки. Уменьшая повреждающее действие ацетальдегида на клетки печени, препарат снижает риск развития «похмельного синдрома».

В экспериментах было показано, что на фоне назначения ЛИВ.52 наблюдается восстановление структурно-функциональных свойств оболочки гепатоцита, что является важным показателем состояния печеночной клетки в целом. Препарат стимулирует биосинтез белков, холестерина и фосфолипидов.

Кроме того, ЛИВ.52 обладает мягким мочегонным действием, что способствует выведению токсических метаболитов из организма.

Лекарственные растения, входящие в состав ЛИВ.52, способствуют устранению диспепсических симптомов благодаря стимуляции желчеобразования и желчеотделения (холеретического и холекинетического действия).

ЛИВ.52 повышает сократительную активность мышечных волокон желчевыводящих путей. При алкогольных и острых вирусных гепатитах полезным свойством ЛИВ.52 оказывается его способность повышать аппетит благодаря влиянию на центр насыщения в головном мозге. На фоне приема препарата нормализуется ритм питания пациентов. Это является немаловажным фактором выздоровления, так как поддержание нормальной калорийности пищи существенно улучшает деинтоксикационную и белковосинтетическую функцию печени.

Спектр показаний к применению препарата при заболеваниях печени достаточно широк. ЛИВ.52 назначают при остром вирусном гепатите А, хронических вирусных гепатитах В и С, для лечения токсических поражений печени, вызванных противотуберкулезными, противоопухолевыми, контрацептивными, антибактериальными, жаропонижающими препаратами, алкогольной болезни печени, на начальных стадиях при циррозе печени.

В ряде несравнительных исследований показано, что назначение препарата при вирусных гепатитах и в качестве «гепатопротектора» при проведении противотуберкулезной терапии сопровождается улучшением клинических показателей (улучшением самочувствия, исчезновением диспепсии, нормализацией размеров печени, улучшением аппетита, прибавкой веса) и биохимических параметров крови (снижением показателей трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего билирубина, тимоловой пробы).

Кроме того, ЛИВ.52 можно назначать для стимуляции аппетита, в качестве анаболического средства после хирургических вмешательств, для устранения метеоризма и улучшения эвакуаторной функции кишечника.

Фармакокинетика ЛИВ.52 определяется совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным; превращение всех компонентов не может быть прослежено с помощью маркеров или биоисследований.

ЛИВ.52 характеризуется хорошей переносимостью. Однако при назначении препарата необходимо помнить о контроле индивидуальной переносимости и возможности развития аллергических реакций (так как в состав ЛИВ.52 входят различные растительные компоненты) и диспепсических нарушений. Препарат не показан при гипермоторном варианте дискинезии желчевыводящих путей, так как возможно усиление ее проявления. Нежелательные эффекты в виде синдрома диспепсии могут проявиться также, при назначении ЛИВ.52 на фоне острых гастритов, энтероколитов (возможно нарастание диареи). С большой осторожностью следует назначать препарат тем больным, у которых имеются подозрения на механическое препятствие в желчевыводящих путях (камень, опухоль, др.), при остром холецистите.

У взрослых длительный прием ЛИВ.52, равно как и многократно превышенная доза, токсических эффектов не вызывают. Антидота не требуется.

Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

ЛИВ.52 выпускается в виде таблеток и сиропа. Последнее делает ЛИВ.52 в особенности удобной лекарственной формой для применения в педиатрии. Препарат не содержит спирта, легко дозируется, приятен на вкус.

*Список литературы
находится в редакции*

Пробиотики в свете доказательной медицины

Нормальная микрофлора кишечника играет ведущую роль в обеспечении здоровья человеческого организма. Она не только участвует в процессе пищеварения, но и поддерживает его биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие. Значению микробиоты, роли ее нарушений в патогенезе различных заболеваний и методам коррекции была посвящена Международная научно-практическая конференция «Пробиотики в педиатрии и гастроэнтерологии с позиции доказательной медицины», состоявшаяся 20 апреля в Алматы. Спонсором конференции выступила старейшая датская компания «Ферросан», которая уже 20 лет занимается разработкой и производством качественных и эффективных пробиотиков Бифиформ для лечения дисбактериоза кишечника с учетом потребностей взрослых и детей. Мероприятие прошло при поддержке Управления здравоохранения г. Алматы. Участники конференции – врачи различных специальностей лечебных организаций города – получили возможность заслушать доклад заместителя директора Центрального НИИ Гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующего отделом внутрипросветной эндоскопии доктора медицинских наук профессора П.Л. Щербакова. С докладами также выступили ведущие казахстанские гастроэнтерологи – заведующая кафедрой гастроэнтерологии НИИ педиатрии и детской хирургии профессор Л.М. Карсыбекова и доцент кафедры детских болезней КГМУ А.Б. Кузгибекова.

Микробиота – это эволюционно сложившееся сообщество микроорганизмов, которые населяют открытые полости организма человека. Однако наибольшая их масса обитает именно в кишечнике. В норме в ней преобладает облигатная микрофлора, представленная анаэробными сахаролитическими бактериями (бактероидами, бифидобактериями, лактобациллами, эубактериями, пропионобактериями, эшерихиями, энтерококками, и другими). Именно они образуют на поверхности слизистой оболочки кишечника своеобразную биопленку, защищая, тем самым, энтероциты и организм в целом от воздействия патогенных микроорганизмов и продуктов их обмена. Помимо этого нормальная микрофлора выполняет целый ряд полез-

ных функций. Она является источником незаменимых аминокислот, витаминов (витаминов группы В, витамина К, никотиновой, фолиевой кислот) и других биологически активных веществ; усиливает активность пищеварительных ферментов и эвакуаторную функцию кишечника; обладает антиоксидантной, антиканцерогенной и антимутagenной активностью. Нормальная микрофлора участвует в гидролизе продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, и инактивации вредных биологически активных веществ, за счет чего реализуется ее детоксикационная и антиаллергенная функция. Она также участвует в формировании иммунобиологической реактивности организма, что обусловлено ее способностью индуцировать синтез иммуноглобу-



линов, лизоцима, интерферона, противовоспалительных цитокинов. Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является сдерживание размножения и роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Например, продукты обмена бифидобактерий – молочная, уксусная, муравьиная и янтарная кислоты – создают кислую среду в кишечнике. Лактобактерии в процессе брожения молочной кислоты образуют перекись водорода и вещества с антибактериальными свойствами. И то и другое неприемлемо для жизнедеятельности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Микрофлора кишечника формируется в первые дни жизни ребенка. Желудочно-кишечный тракт обсеменяется при прохождении родовых путей. При этом особенное значение приобретает состояние биоценоза влагалища матери и вид родоразрешения. Сегодня доказано, что при кесаревом сечении первая контаминация кишечника происходит микроорганизмами, присутствующими в родовом блоке, среди которых преобладают патогенные и, в большинстве своем, антибиотикорезистентные штаммы. При этом задержка формирования иммунитета составляет в среднем от 1 до 1,5 лет. Становление микрофлоры кишечника зависит от характера вскармливания и эпидемиологической обстановки. Наиболее уязвим ребенок в первые 40 дней жизни. Недаром, испокон веков никому не показывали и доступ к нему имели только самые близкие люди. С позиций сегодняшних знаний это вполне объяснимо – контаминация «чужими» микроорганизмами (даже кратковременное присутствие в одном помещении) может



привести к самым непредсказуемым последствиям. Среди причин развития дисбиоза в новорожденном периоде можно также отметить искусственное вскармливание, позднее прикладывание к груди, инфекции, применение антибиотиков и другие. У детей среднего и старшего возраста данное состояние может возникать в результате хронических заболеваний, антибактериальной терапии, пребывания в закрытых детских коллективах, аллергии, психоэмоционального напряжения и гормонального дисбаланса. У взрослых к дисбиозу могут приводить болезни органов пищеварения и ферментопатии, аллергия и прием лекарств, вирусные инфекции, глистные инвазии и другие.

Функции микробиоты разнообразны, поэтому дисбиоз самым серьезным образом сказывается на здоровье человека. Он сопровождается нарушением процессов пищеварения и всасывания, приводит к сбоям в обмене витаминов, липидов, углеводов и жирных кислот. На его фоне развиваются или обостряются аллергические заболевания, снижается активность местного и системного иммунитета.

При лечении пациентов необходимо различать состояния дисбиотической реакции и дисбиоза. Первая представляет собой кратковременные изменения в микробиоценозе, которые самопроизвольно исчезают после устранения вызвавшего их фактора без каких-либо специальных терапевтических мероприятий. Второе – стойкие выраженные изменения, не проходящие даже после устранения причинного фактора и требующие лечения.

Медикаментозная терапия должна производиться с учетом степени микробиологических нарушений биоценоза кишечника. При I-II степени дисбиоза рекомендовано назначение функционального питания, адсорбентов, эубиотиков и пребиотиков. При III и IV степени дисбиоза целесообразно применять пробиотики и проводить антибактериальную терапию.

На рынке представлен широкий спектр биотических препаратов, применяемых для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Однако все их можно разделить на три группы: пребиотики, включающие вещества немикробного происхождения, которые стимулируют рост нор-

мальной микрофлоры (инулин, лактулоза); пробиотики, содержащие живые микроорганизмы и продукты их обмена; эубиотики, представляющие собой биосинтетические продукты, способствующие поддержанию физиологических функций слизистой оболочки кишечника.

Среди всех групп препаратов, применяемых для коррекции микрофлоры кишечника, особое место занимают пробиотики. Однако сегодня с позиций современных научных знаний к ним предъявляются определенные требования:

- пробиотик должен содержать не менее 10^6 - 10^9 пробиотических штаммов, проявляющих высокий антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, сохранять их стабильность и заявленную концентрацию в течение всего срока годности;
- наиболее частой причиной возникновения дисбиоза является антибиотикотерапия, поэтому микроорганизмы, входящие в их состав, должны быть защищены от воздействия антибиотиков;
- большая часть бактерий погибает в агрессивных средах желудочно-кишечного тракта, следовательно, микроорганизмы должны быть защищены от воздействия желудочного сока и пищеварительных ферментов;
- пробиотическая культура должна быстро и эффективно способствовать колонизации кишечника нормальной микрофлорой и при этом выводиться из него в неизменном виде;
- бактерии, входящие в состав пробиотика, должны иметь высокие адгезивные свойства и оседать на сли-

зистой оболочке кишечника, иначе они будут быстро удалены из него, так и не успеют оказать благотворное влияние.

Всем этим требованиям отвечает препарат Бифиформ. Это единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой, защищенной двухслойной защитной оболочкой, которая растворяется в дистальных отделах тонкой кишки. В его состав, помимо высоких дозировок культур *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium*, устойчивых к антибиотикам, входит питательная среда (лактолоза, глюкоза и фактор роста), которая необходима для роста и размножения бактерий. Кроме того, препарат содержит фактор адгезии (камедь), за счет чего обеспечивается «прилипание» бактерий к слизистой оболочке. Все это способствует быстрой и активной колонизации кишечника. Препарат не имеет побочных эффектов. Может назначаться детям с 2-х лет, беременным, использоваться параллельно с антибиотиками.

Бифиформ является одним из немногих пробиотиков, имеющих солидную доказательную базу. В частности, данные, полученные Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздовой, Н.Б. Серебряной (Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов) подтверждают, что Бифиформ повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. Это обусловлено снижением уровня IgE, усилением выработки SIgA (основного иммунного компонента слизистого барьера пищеварительного тракта), подавлением продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 и ФНО), играющих ключевую роль в формировании эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

При использовании Бифиформа в качестве средства монотерапии в лечении ОКИ у детей положительная динамика на 2-е сутки наблюдалась у 88,3% больных. Бифиформ, в отличие от антибактериальных препаратов, способствовал нормализации микробиоценоза кишечника. По окончании 5-дневного курса лечения log-концентрации бифидобактерий нормализовались у 85%, лактобактерий – у 95%, энтерококков – у 60% больных. Препарат оказывал также выраженный санирующий эффект в отношении патогенных (шигелл, сальмонелл) и условно-патогенных бактерий (клебсиелл, энтеробактера, стафилококка и грибов рода *Candida*) (Новокшинов А. А., Соколова Н. В., Галеева Е. В., Портных О. Ю. и др. Пробиотик Бифиформ – альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии ОКИ у детей // Детские инфекции. - 2003. - № 3. - С. 36-40).

На сегодняшний день накоплено большое количество исследований, которые свидетельствуют об эффективности препарата Бифиформ в терапии антибиотико-ассоциированной диареи, лактазной недостаточности. Показано также, что его включение в схему лечения лямблиоза позволяет существенно повысить эффективность базисной противоламблиозной терапии.

Препарат Бифиформ выпускается на предприятии, соответствующем стандартам GMP ЕС. Производителем штаммов, входящих в состав Бифиформ, является ведущая микробиологическая лаборатория «Кристиан Хансен» (Дания).

Ольга БАИМБЕТОВА

*Впервые опубликовано
в газете «Казахстанский
фармацевтический вестник»,*

НОВЫЕ ДАННЫЕ!

Оценка эффективности препарата **БИФИФОРМ®** в условиях антибактериальной терапии

Исследования проводились в отделении ревматологии НЦЗД РАМН, проф., д.м.н. Алексеевой Е. И., к.м.н. Валиевой С. И., 2008 г.



Две группы детей :

- 1 - основная - 50 детей, получавших антибиотики + **БИФИФОРМ®**
- 2 - сравнения - 20 детей, получавших антибиотики без пробиотиков

Выводы исследования:

БИФИФОРМ® – высокоэффективный препарат для профилактики и лечения диспептических расстройств у детей, получающих антибактериальную терапию.

Назначение **БИФИФОРМ®** детям с 2-х лет до начала антибактериальной терапии позволяет избежать развития диареи.

Назначение **БИФИФОРМ®** детям с 2-х лет с развившейся диареей на фоне антибактериальной терапии купирует все нежелательные явления к 3-му дню от начала лечения.

Рекомендуемая схема

Рекомендованный курс лечения с 1-го дня антибактериальной терапии: по 1 капсуле 3 раза в день независимо от приема пищи.

для здорового пищеварения
www.bifiform.ru

Совершенствование лечения лямблиоза у детей с применением современных пробиотиков

Проф. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М. * Чиненова Л.В. * СПбГПМА,
НИИ лаборатория клеточного и гуморального иммунитета ВЦ экстренной и радиационной медицины МЧС России*

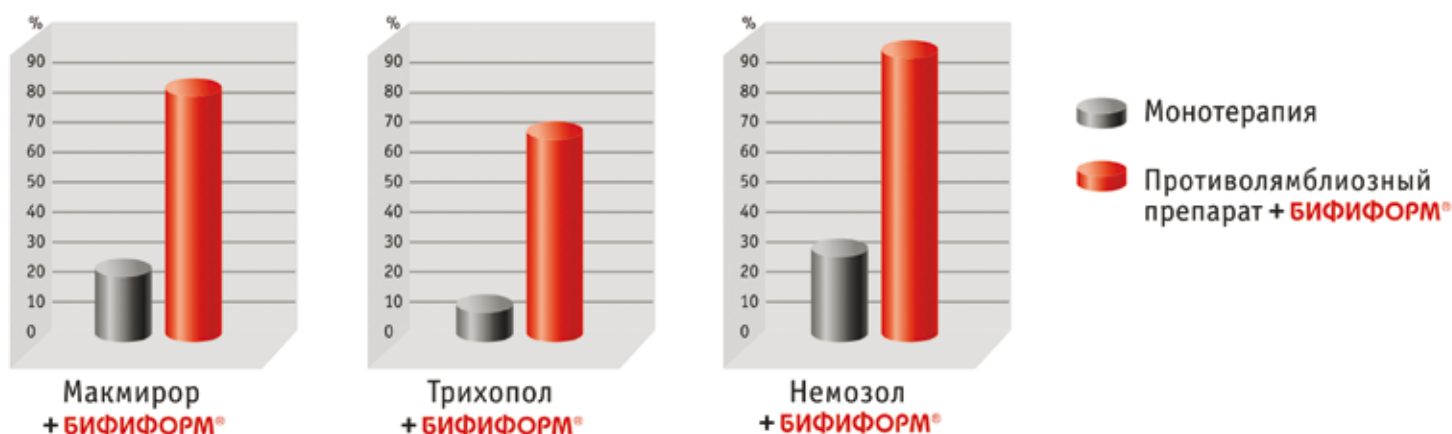


Рис.1. Симптом пигментации пупка и белой линии живота, патогномоничный для лямблиоза у детей

Вопросы лечения лямблиоза очень актуальны, поскольку широко применяемые ранее препараты группы нитроимидазолов и нитрофуранов теряют свою эффективность в связи с растущей к ним резистентностью паразитов. Поэтому не прекращается совершенствование терапии лямблиоза с учетом иммунологических и микробиологических данных.

Корниенко Е.А.

Лечение лямблиоза проводилось тремя основными противолямблиозными препаратами. Пациенты на фоне терапии основным препаратом получали также пробиотик:
36 детей - **БИФИФОРМ®** по 1 капсуле 2 раза в день



Высокая эффективность лечения может быть обусловлена в т.ч. биоиммунотенезирующим свойством пробиотика **БИФИФОРМ®** *

*Э.П.Яковенко, 2006 г., Л.Н.Мазанкова, 2005 г.

Выводы исследования:

Комбинированная терапия с использованием пробиотика **БИФИФОРМ®** нормализует кишечный биоценоз, поддерживает повышенный уровень противовоспалительных цитокинов, тем самым способствует элиминации паразитов.

Включение пробиотика **БИФИФОРМ®** в схему лечения лямблиоза позволило существенно повысить эффективность базисной противолямблиозной терапии.

для здорового пищеварения
www.bifiform.ru

Жировая болезнь печени – проблема современности

6 апреля 2012 года Казахстанская ассоциация изучения печени и Ассоциация гастроэнтерологов Казахстана организовали гастрошколу «Практические аспекты диагностики и лечения жировой болезни печени». Конференция проходила в оригинальном WEB-формате, предоставляя возможность участникам послушать выступления ведущих казахстанских специалистов и обсудить случаи из клинической практики не только терапевтам и гастроэнтерологам лечебных учреждений Алматы, но и врачам из других регионов Казахстана (Астаны, Актобе, Караганды и Шымкента).

Открывая конференцию, президент Казахстанской ассоциации изучения печени, доктор медицинских наук, профессор Александр Витальевич Нерсесов отметил, что в последнее время хронические заболевания печени привлекают все большее внимание медицинских специалистов. Это обусловлено увеличением их доли в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности и, самое главное, распространением преимущественно среди лиц трудоспособного возраста. Одно из ведущих мест среди хронических заболеваний печени занимает жировая болезнь печени. Причиной данной патологии является малоподвижный образ жизни, нерациональное питание с преобладанием жиров и углеводов и злоупотребление алкоголем. Неблагоприятные эффекты, возникающие вследствие воздействия этих факторов, имеют тенденцию с течением времени



накапливаться. Возникает состояние, которое врачи диагностируют как алкогольную или неалкогольную болезнь печени. При этом клетки печени повреждаются и перестают выполнять свою функцию. В них накапливается жир. Это состояние без соответствующего лечения переходит в острый и хронический стеатогепатит, сопровождающийся гибелью клеток. Со временем развивается цирроз печени, а затем – гепатоцеллюлярная карцинома, неизбежно приводящая к смерти больного.

Наибольшее распространение данной патологии характерно для экономически развитых государств. Например, в США в отношении жировой болезни печени наблюдается неуклонная тенденция не просто роста количества случаев, а увеличение распространенности запущенных форм, которые требуют трансплантации печени. С изменением образа жизни (доступность высококалорийных продуктов и рост потребления алкоголя) данная проблема приобретает все большую актуальность и в нашей стране.

Президент Ассоциации гастроэнтерологов Казахстана, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Медицинского университета Астаны, доктор медицинских наук, профессор Роза Рахимовна Бектаева сообщила результаты первого в нашей стране эпидемиологического исследования по жировой болезни печени. Исследование было проведено благодаря активному содействию фармацевтической компании «Санофи». Исследованием были охвачены 5 городов Казахстана: Алматы, Астана, Шымкент, Караганда, Актобе и г. Бишкек (Кыргызстан). В каждом городе было обследовано по 350 пациентов. Цели исследования включали в себя определение распространенности и значимости факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические организации по поводу различных заболеваний, а также оценку соотношения пациентов с различными стадиями неалкогольной жировой болезни печени.

Результаты исследования показали, что факторы риска раз-

вития неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов, посещающих терапевтов по поводу самых различных заболеваний, выявлялись практически в 72% случаев. Среди них высокий риск развития заболевания присутствовал у 41% пациентов. У 76% обследованных был выявлен стеатоз, 19,5% – стеатогепатит, 4% – цирроз печени. Наиболее распространенными и значимыми факторами риска развития неалкогольной жировой болезни печени являются абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Как рассказала председатель Комитета образовательных программ КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, доктор медицинских наук, профессор Зульфия Мейрхановна Жанкалова, алкогольная болезнь печени подразумевает определенные структурные и функциональные изменения печени, вызванные систематическим потреблением алкогольных напитков. По данным ВОЗ, ежегодно от болезней и травм, связанных с употреблением алкогольных напитков, умирает около 2,5 млн человек, в том числе 320 тыс. молодых людей в возрасте 15-29 лет. По данным Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии на 1 января 2009 года, в Казахстане наблюдается рост количества случаев заболеваний, вызванных употреблением алкоголя. Тревожит тенденция роста употребления алкоголя среди женщин и детей и подростков.

З.М. Жанкалова отметила, что исход алкогольной болезни печени во многом зависит от своевременной диагностики и лечения. Быстрота прогрессирования заболевания зависит от многих факторов. Например, наличие хронических инфекционных гепатитов, генетически обусловленный дефицит ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя, недостатки



питания и ухудшение течения заболевания. Первостепенное значение имеет не только доза алкоголя, но и частота и длительность его употребления. Безопасной дозой, по данным ВОЗ, считается 20-40 г в сутки для мужчин, и до 20 г для женщин.

Специалисты особо подчеркнули важность своевременной диагностики и лечения жировой болезни печени. Основное место в терапии алкогольной болезни печени занимает полный отказ от спиртного и рациональное питание. При неалкогольной жировой болезни печени важна диета, направленная на уменьшение потребления жиров и углеводов, а также физическая

нагрузка. А.В. Нерсесов отметил значимость приверженности к здоровому образу жизни: людям необходимо по возможности избегать потребления большого количества жиров и углеводов, продуктов быстрого приготовления (фаст-фуд), сладких фруктовых соков и сладких газированных напитков. Он также сказал, что необходимо, чтобы врачи соблюдали международные рекомендации по лечению вышеуказанных заболеваний печени, где упоминается возможность применения гепатопротекторов, в том числе эссенциальных фосфолипидов в составе комплексной терапии, которые способствуют скорейшему выздоровлению пациента.

IV Украинская гастроэнтерологическая неделя

В Киевском Доме кино состоялась научно-практическая конференция с международным участием «IV Украинская гастроэнтерологическая неделя».

«IV Украинская гастроэнтерологическая неделя» – ежегодный общенациональный научно-практический форум специалистов в области гастроэнтерологии, который собирает ведущих ученых и врачей со всех регионов Украины. Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения Украины, Академия медицинских наук Украины, Украинская гастроэнтерологическая ассоциация и Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца.

В этом году более 1500 практикующих врачей и высококвалифицированных специалистов не только Украины, но и Европы, встретились на одной площадке, чтобы в течение двух дней определить наиболее эффективные методы в лечении болезней ЖКТ. Изучить наработки профессуры и, вдохновившись, приступить к практической деятельности, применяя новые знания в лечении пациентов.

В торжественном открытии, которое состоялось в первый день конференции в Красном зале Дома кино, приняли участие глава Украинской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, директор ГУ «Института терапии им. Л.Т. Малой», доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Баба, директор Департамента лечебно-профилактической помощи МОЗ Украины Хобзей М.К. и заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор Харченко Н.В.

С приветственными словами на открытии ведущего форума выступил профессор Баба Олег Яковлевич. От имени ас-

социации он поздравил специалистов гастроэнтерологии с началом конференции и пожелал, чтобы эти 2 дня прошли с пользой, так как программа будет очень обширной, с интересными докладами.

Программа конференции включала профильные симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, сессии, на которых обсуждались наиболее актуальные проблемы в сфере гастроэнтерологии.

Для поиска новых направлений в лечении гастроэнтерологических болезней и развитии области в целом, фармацевтическая компания КРКА традиционно поддержала сателлитный симпозиум на тему: «Повышения эффективности лечения больных с патологией гастродуоденальной зоны и поджелудочной железы». С лекцией на симпозиуме выступил проф. Баба О.Я., рассказав о новшествах в ферментной терапии хронических панкреатитов. Профессор Баба акцентировал внимание на исследовании, в результате которого были получены данные о том, что одновременное применение «Панзинорм 20 000» и «Панзинорм 10 000» эффективно и безопасно для устранения болевого синдрома и коррекции ферментной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом. Параллельно с симпозиумом профессор Марушко Ю.В. рассказал об особенностях лечения ЖКТ в детской гастроэнтерологии. Он отметил, что Панзинорм 10 000 успешно применяется в лечении болезней ЖКТ у детей на грудном вскармливании и детей до 4-х лет.

Участники симпозиума, наиболее заинтересованные в инновационных разработках в направлении лечения панкреатита, вступили в живую дискуссию с Олегом Яковлевым, в результате чего общение получилось активным, с обменом мнениями и опытом. Кроме того, на симпозиуме

прозвучали доклады профессора Моисийчука Л.Н., который рассказал о стратегии лечения ГЭРБ, и кандидата медицинских наук Зака М.Ю., затронувшего тему современной антихеликобактерной терапии.

Презентовав стенд КРКА на выставке, представители компании поделились информацией о препаратах, рассказывая об их действии и новых, наиболее эффективных способах их применении.

Особое внимание было уделено ферментному препарату Панзинорм, который применяется в лечении панкреатита. На конгрессе был установлен промо-стенд для желающих запечатлеть себя в роли специальных агентов Мистер и Мисс Панзинорм, борющихся с хроническим панкреатитом и диспепсией. А для желающих проверить свои знания и получить диплом «Эксперта в гастроэнтерологии» предлагалось ответить на вопросы анкеты и принять участие в увлекательной игре.

Участники конгресса, кроме информационного портфеля и новых знаний о препаратах компании, на стенде КРКА могли почувствовать себя в роли байкера и «выбрать свободу от болезней ЖКТ» как в прямом, так и в переносном смысле, оставив на память яркий снимок.

А в ежедневной практике коллеги с удовольствием будут применять пантопразол компании КРКА в лечении гастроэзофагеальных рефлюксных болезней и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

«Создавая высококачественные препараты, компания КРКА д.д., Ново место, Словения заботится не только о здоровье потребителей, но и о будущем страны в целом, – отметил директор ООО «КРКА УКРАИНА» Вадим Колесников. – Наша компания и дальше планирует активно участвовать в подобного рода мероприятиях, что будет способствовать развитию отечественной и мировой гастроэнтерологии и поддержке молодых специалистов».

XIX-я Европейская Гастроэнтерологическая неделя (UEGF) в Стокгольме

XIX-я Европейская Гастроэнтерологическая неделя проходила в выставочном центре Stockholmsmassan с 22 по 26 октября 2011 года, Стокгольм, Швеция. Конгресс традиционно проводит UEGF – Объединенная европейская гастроэнтерологическая федерация. Гастроэнтерологическая неделя охватывает научные достижения в области эндоскопии, гепатологии, гастроэнтерологии и хирургии. Основная программа конгресса состояла из более 500 докладов и 2 тысяч презентаций, которые состоялись в рамках многочисленных научных симпозиумов, сессий. Ведущие ученые докладывали о последних достижениях и разработках по проблемам патологии пищеварительной системы, о перспективах развития диагностической и лечебной эндоскопии. Секции проходили с обсуждением клинических случаев, что было особенно интересно для практикующих специалистов. В рамках конгресса проводилась выставка фармацевтических препаратов и медицинского оборудования.

Большое внимание уделялось вопросам лечения пациентов с пищеводом Барретта. По данным исследования А. Мау (Германия) с участием 953 пациентов с пищеводом Барретта, были сделаны выводы, что эндоскопическая резекция (ЭР) является высокоэффективным и безопасным методом лечения и позволяет добиться долгосрочного положительного эффекта. Удаление слизистой методом аргонной плазменной коагуляции или радиочастотной абляции предполагает полную эндоскопическую резекцию опухолевых поражений. Эндоскопическую резекцию находят признанным эффективным локальным методом лечения у больных с ранней неоплазией пищевода.

Инфекции *H. pylori* была посвящена специальная сессия, где спикеры из разных стран (Германия, Италия, Япония и др.) докладывали результаты собственных исследований по проблемам aberrантной экспрессии MIR-200 у па-

циентов с Нр-ассоциированными гастритами, взаимосвязи грелина и инфекции Нр.

Важным событием XIX Европейской гастроэнтерологической недели в Стокгольме, стал симпозиум «Ведение инфекции Нр: 4-й Маастрихтский консенсус». На нем были представлены положения заседания Международной

рабочей группы по *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка, состоявшегося во Флоренции в 2010 году, на котором был принят консенсус Маастрихт-4. В разработке положений консенсуса приняли участие 45 экспертов из 26 стран, которые были объединены в три рабочие группы. Основные темы для обсуждения: клинические сценарии и показания к лечению, диагностика инфекции и способы лечения, общая информация и профилактика рака желудка [1].

Профессора Р. Malfentheiner (Германия) свой доклад посвятил сложным и нерешенным вопросам в изучении Нр-инфекции. Неопределенные вопросы: надлежит ли придерживаться стратегии test and treat («диагностируй и лечи») для всех пациентов с впервые выявленной, неисследованной диспепсией; имеются ли убедительные доказательства вовлечения Нр в возникновение внежелудочных заболеваний, при каких из этих



заболеваний строго показана эрадикационная терапия; какая схема эрадикационной терапии первой линии рекомендована в регионах с высокой резистентностью бактерий к кларитромицину; должны ли медики активно выявлять пациентов, инфицированных бактерией и назначать профилактическое лечение для предотвращения рака желудка в популяции? В соответствии с положениями 4-го Маастрихтского консенсуса стратегия test and treat актуальна в популяциях, где инфицированность *Hp* превышает 20%, однако такое положение не распространяется на пациентов с симптомами тревоги и пациентов старшего возраста (уровень доказательств 1a, степень рекомендации A) [1].

Профессор C.Morain С. (Ирландия) в докладе изложил показания к эрадикационной терапии, согласно положениям Маастрихт-4. Основные показания к эрадикационной терапии не изменились и остаются прежними. Так, в положении 3 консенсуса говорится, что эрадикация *Hp* приводит к длительному улучшению у 1 из 12 пациентов с функциональной диспепсией, и такой способ лечения ФД эффективнее любого другого лечения (A, 1a). По исследованиям S. Harvey (2010) 80% пациентов продолжают страдать от диспепсии после эрадикации инфекции *Hp*.

Вопросы диагностики и лечения вирусных гепатитов были рассмотрены на отдельном симпозиуме. Спикер из Великобритании M. Thursz в своем выступлении рассматривал генетические маркеры, оказывающие влияние на эффективность интерферонотерапии у больных хроническим вирусным гепатитом С (HCV). В мире насчитывается 170 млн. лиц, инфицированных HCV, поэтому перед врачами стоит проблема излечения этих больных от хронического гепатита, который в будущем может переродиться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [2].

Профессор D.M. Ferreira (Португалия) в докладе осветил патогенез неалкогольного стеатогепатита. В



гепатоцитах с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) увеличена экспрессия микро-РНК 34. Как известно, микро-РНК играют ключевую роль в регуляции функции клеток, в частности в патогенезе стеатоза. Биопсия печени была получена от страдающих ожирением пациентов с НАЖБП, после бариатрической операции. Для подтверждения стеатоза (n=15), средневыраженного стеатоза (n=5) и выраженного стеатоза (n=6) НАЖБП данные клетки подвергли инкубированию с раствором УДХК и без УДХК. Было обнаружено, что в клетках печени, которые инкубировались с УДХК, повышенной экспрессии микро-РНК 34 не было. Это означает, что УДХК замедляет апоптоз клеток со стеатозом и увеличивает их жизнеспособность. Именно УДХК включается в патогенез развития стеатоза на уровне микро-РНК 34, тем самым предотвращая гибель гепатоцитов. Это важно для

дальнейшего понимания патогенеза НАЖБП и потенциальных эндогенных модуляторов, что может обеспечить новые мишени для терапевтического вмешательства при данной патологии печени [2].

В докладах С. Yurdaydin (Турция), Н. Wedemeyer (Германия) были даны рекомендации в соответствии с консенсусами принятыми EASL и AASLD по лечению больных хроническим вирусным гепатитом В. Согласно консенсусам выделяют три формы лечения: лечение ограниченной длительности пегилированными интерферонами; длительное лечение аналогами нуклеозидов (АН) и лечение ограниченной длительности с использованием только АН. Такой вариант рекомендуется только HBeAg-положительным больным. Среди АН препаратами первой линии считаются энтекавир и тенофовир благодаря мощной антивирусной активности и высокому генетическому барьеру

к резистентности. Лечение пегилированными интерферонами дает хороший результат особенно у HBeAg-положительных больных на ранних этапах развития заболевания печени с благоприятными исходными показателями. Сероконверсия HBeAg после лечения АН длится меньше, чем при использовании интерферонов, поэтому в связи с возможностью реактивации за этими больными необходимо осуществлять наблюдение [2].

В выступлении М. Diago (Испания) было отмечено, что лечение больных декомпенсированными вирусными циррозами печени, вызванными НСУ с включением интерферонов и рибавирина плохо ими переносилось. Даже при достижении стойкого вирусологического ответа у больных с декомпенсированным циррозом это не сопровождалось его регрессией, ухудшалось клиническое течение и наступала декомпенсация. Таким образом, для предотвращения реинфекции проводят терапию интерферонами с рибавирином, тактику следует рассматривать как резервную для больных с предполагаемой трансплантацией печени. Больных декомпенсированным циррозом печени, вызванным HBV, рекомендуют лечить с использованием пероральных АН. За эти-



становки диагноза и сложностях диагностики СРК. Причины необходимости постановки диагноза СРК: снижение неопределенности, усугубляющей состояние пациента; возможность избежать побочных эффектов от инвазивных процедур, хирургических вмешательств; сохранение материальных ресурсов и использование адекватных методов лечения. О необходимости доверительных отношений между врачом и пациентом, страдающим ФГИР, говорилось в докладах Р. Hungin (Великобритания) и G. Barbara (Италия) [3]. Пациенты с функциональными заболеваниями ожидают от врача полной информации о своем недуге. Обязательное информирование пациентов с ФГИР о ключевых механизмах патологии помогает лучше справиться с за-

СРК доложил J. Tack (Бельгия). Для лечения ФД сегодня применяются кислотоподавляющие препараты, прокинетики, эрадикационная терапия Нр, трициклические антидепрессанты и психотерапия. Прокинетики считаются главной группой препаратов, однако разные препараты этой группы действуют на различные типы рецепторов и отличаются по действию на моторику. По данным систематических обзоров прокинетики превышают эффект плацебо (особенно метоклопрамид, домперидон и цизаприд), однако эти исследования в большинстве низкого качества, а цизаприд был запрещен к медицинскому применению в связи с наступлением нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время изучаются группы препаратов для лечения больных с функциональной диспепсией – 5-HT₄-агонисты, агонисты рецепторов мотилина и грелина [3].



ми больными следует осуществлять наблюдение во избежание развития резистентности.

На конгрессе также рассматривались вопросы функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). F. Mearin (Испания) говорил о важности своевременной по-

болеваниями. Ведущими механизмами развития ФГИР являются нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность и психологический фактор.

О перспективах фармакологического лечения пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и

**Следующая
XX-я Европейская
Гастроэнтерологическая
неделя состоится в
20-24 октября 2012
года в Амстердаме,
Нидерланды. Информация
на сайте United European
Gastroenterology
Federation (UEGF):
www.uegf.org**

*Список литературы
находится в редакции*

*Подготовила
Нуртолкын КАРМАНОВА*

Гастроэнтерология на рубеже XX и XXI вв.

К основным достижениям в области гастроэнтерологии на рубеже XX и XXI вв. относят:

— получение сведений о положительном влиянии симбионтной микрофлоры на организм человека как основы нового направления в профилактике и лечении болезней с помощью пробиотиков и функционального питания;

— отказ от необоснованных диагнозов: «хронический энтерит», «хронический колит», «хронический энтероколит», так как они не подтверждаются наличием воспалительных или морфологических изменений, характеризующих клиническую симптоматику. Согласно Римскому консенсусу (Римские критерии II), к разряду функциональной патологии отнесены синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональный понос, функциональный метеоризм и неуточненные кишечные расстройства;

— изменение представления о целиакии (серологическими методами установлено, что заболевание встречается с частотой от 1:2000 до 1:1000, проявляется аутоиммунными манифестациями, при этом поражение кишечника может ограничиваться коротким участком кишки, например двенадцатиперстной).

Проблема лечения воспалительных заболеваний кишечника остается актуальной. Воспаление при болезни Крона рассматривают как иммунную

реакцию с повреждением ткани, соответственно перспективы лечения связывают с подавлением ключевого посредника иммунного воспаления. В клинике применяется препарат инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой химерные моноклональные антитела, полученные из мышиных антител, к фактору некроза опухолей-альфа.

Парфенов А.И. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.



Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter Pylori*

Согласно рекомендациям Маастрихтских консенсусов основой лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter Pylori*, является антихеликобактерная терапия, которая позволяет достаточно быстро нивелировать клинические симптомы заболевания и достичь достаточно длительной ремиссии. Главным в антихеликобактерной терапии является назначение антибактериальных препаратов, оказывающих непосредственное влияние на *Helicobacter Pylori*.

Однако в результате их приема довольно часто отмечаются дисбактериоз, аллергические реакции, и что также немаловажно постепенно развивающаяся устойчивость микроорганизма к антибак-

териальным препаратам. В связи с этим в последних научных работах, проводимых по данному направлению, указывается на то, что для избежания вышеперечисленных неблагоприятных эффектов антибиотикотерапии желательны назначать параллельно пробиотики, которые нормализуют нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта, подавляют рост болезнетворных микробов, восстанавливают защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Из пробиотиков в настоящее время самыми эффективными считаются препараты, содержащие в своем составе лактобактерии.

Учеными было установлено, что если в стандартную антихеликобактерную терапию включать эти препараты, то процесс выздоровления протекает значительно быстрее, что проявляется снижением болевого синдрома, диспептических расстройств (тошноты, изжоги, рвоты). Считается, что разработки в этом направлении помогут достаточно эффективно и быстро помочь пациенту.

www.rusmg.ru



Новый пробиотик против воспалений кишечника

Известно, что пробиотики («хорошие бактерии») делают йогурт и сыр здоровой пищей. Но теперь оказалось, что они также могут быть мощнейшим средством лечения болезней кишечника: неспецифического язвенного колита, болезни Крона, рака толстой кишки, ряда других воспалительных заболеваний.

Исследователи из Северо-Западного университета США (Northwestern University) во главе с Мансуром Мохамедзаде (Mansour Mohamadzaheh) удалили один из генов кислотолюбивых лактобактерий (*Lactobacillus Acidophilus*). Полученная при этом новая форма была введена мышам с двумя различными моделями колита. После 13 дней лечения новое пробиотическое средство практически ликвидировало воспаление толстой кишки и остановило прогрессирование заболевания в 95% случаев.

Это исследование открывает новые, ненаркотические пути для лечения различных аутоиммунных заболеваний кишечника, вызывающих потерю веса, диарею, боли и спазмы в животе, желудочно-кишечные кровотечения. Применяемое сейчас медикаментозное лечение не является полностью эффективным и пациенты могут иметь рецидивы.



Уже намечены клинические испытания новой формы *Lactobacillus Acidophilus* в онкологическом центре.

www.prokistechnik.ru

Потенциальная вакцина против гастрита, язвенной болезни и рака

Увенчался успехом еще один проект сотрудничества между биотехнологической промышленностью и наукой. Исследование, финансируемое частной компанией EpiVax с 2005 года, и возглавляемое Стивеном Моссом - гастроэнтерологом больницы Род-Айленда, профессором медицинской школы Уоррена Альперта Университета Брауна, принесло первые плоды.

Бактерия *Helicobacter Pylori* (геликобактер пилори) инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки, что ведет к возникновению гастритов, дуоденитов, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, лимфом и рака желудка. Традиционные методы лечения исчерпали себя: к антибиотикам *H. Pylori* уже «адаптировалась» и активно им сопротивляется, а лекарства, которые нейтрализуют кислоту или снижают ее продуцирование в желудке, имеют непродолжительный эффект – после прекращения приема происходит рецидив.

Во время исследований на животных, Мосс и его коллеги использовали антигены, точнее часть антигена – эпитоп. На основе комбинации эпитопов (multi-epitope) получено вещество, определенное как потенциальная вакцина: обнаружен «широкий иммунный ответ, который привел к значительному сокращению колоний *Helicobacter Pylori*».

Интересно, что интраназальное (через нос) введение вакцины эффективнее внутримышечного.

www.prokistechnik.ru

Пиво и вино могут защитить от язвы

Алкоголь в умеренных дозах защищает от одного из главных факторов, способствующих развитию болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Как установили британские исследователи, вино и пиво в количестве 3—6 стаканов в неделю на 11% снижали риск инфицирования бактерией *Helicobacter pylori*. Вероятно, причину надо искать в антибактериальных свойствах напитков.

В исследовании, выполненном в Королевском университете Белфаста, приняли участие 4902 взрослых мужчин и женщин; 1634 из них были инфицированы *H. pylori*.

Ученые отметили, что пристрастие к кофе или курение не оказывали серьезного влияния на частоту обнаружения «язвенной» бактерии у участников эксперимента.

BBC News



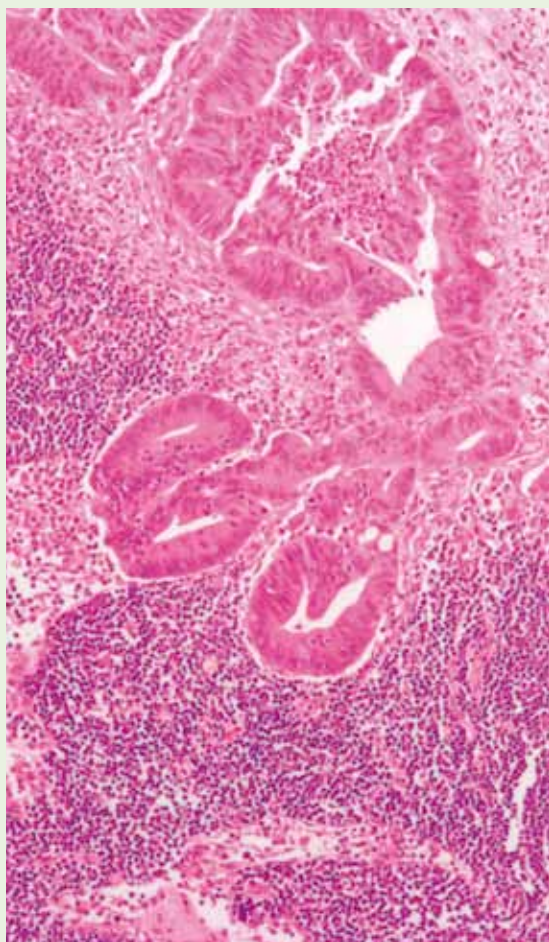
Американские врачи предложили метод обнаружения рака поджелудочной железы при помощи анализа слюны

Рак поджелудочной железы - наиболее распространенный и смертельный вид онкозаболеваний. Эту форму рака называют «тихим убийцей», поскольку болезнь проявляет симптомы только в развитой стадии, тем самым затрудняя лечение. Полное восстановление от болезни - очень редкий случай; менее 5% больных живут в среднем 5 лет после поставленного диагноза.

Американские врачи Калифорнийского университета предложили инновационный метод обнаружения рака поджелудочной железы при помощи анализа слюны. Учёные нашли связь между ранними стадиями развития рака и молекулярными биомаркерами в слюне. Анализируя изменение работы генов, исследователи идентифицировали четыре биомаркера РНК под названием KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1, которые с 90-95-процентной точностью ука-

зывают на вероятность активности раковых клеток в поджелудочной железе. Такой простой и быстрый способ диагностики на наличие биомаркеров болезни позволит спасти тысячи жизней ежегодно и усовершенствовать методы раннего лечения рака поджелудочной железы, уверены медики. Однако, из-за скромного количества участников исследования - 90 человек, - специалисты признают, что возможности выявлять болезнь с помощью анализа слюны требуют дальнейшего подробного изучения.

Ami-tass.ru



Риск рака кишечника при воспалительных заболеваниях

Американскими учеными (штат Миннесота) проведено популяционное исследование по выявлению риска развития рака кишечника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК). Общий срок наблюдения — 10 470 человеко-лет. Регистрировались все случаи колоректального рака и рака тонкого кишечника. Риск развития указанных видов рака в когорте относительно риска возникновения в общей популяции выражали с помощью стандартизованного отношения частоты заболевания (СОЧ) — отношения наблюдаемой в когорте частоты к ожидаемой частоте. Ожидаемая частота заболевания вычислялась с учетом пола, возраста больных и срока наблюдения, а также частоты его возникновения в общей популяции белого населения за период 1973—2000 гг. Использованы сведения по эпидемиологии и конечным результатам из базы данных SEER. Не было выявлено повышенного риска колоректального рака у больных с ЯК. Тем не менее риск этого вида рака был несколько повышенным при обширном распространении ЯК, а также у пациентов с БК. Риск развития рака тонкого кишечника оказался повышенным более чем в 40 раз у пациентов с БК по сравнению с общей популяцией, что согласуется с выводами других популяционных исследований.

T. Jess et al. // Gastroenterology.