

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Влияние хронической сердечной недостаточности на здоровье полости рта • Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска • Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме
- Лекарственно-индуцированные поражения печени • Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью • Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника
- Пробиотики в питании • Диагностика обострения хронического панкреатита • Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани • Преимущества невсасывающихся антацидов
- Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового? • Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами

Страничка педиатра

- Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей • Воспалительные заболевания кишечника у детей, коррекция терапии • Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей

Актуальная тема

- Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек • Акустический контроль качества лечения больных бронхиальной астмой • Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа

Из практики

- Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых • Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В

Новости фармрынка

- Фармакология сверхмалых доз

Клинические исследования

- Опыт применения продуктов клинического питания с целью коррекции нутритивного статуса у детей, больных муковисцидозом • Перспективы терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника

ISSN 1560-5175



Фестал®

Лёгкость необыкновенная...



Легкость в желудке –
теперь еще легче!



Новая
лёгкая
упаковка



ЛЕГКО ВЗЯТЬ С СОБОЙ!

Удобная упаковка, которую можно взять с собой.



ЛЕГКО И БЕЗОПАСНО ХРАНИТЬ!

Таблетки не просыпаются, и дети не могут сами достать их из упаковки.



ЛЕГКО ЗАБОТИТЬСЯ ОБ ЭКОЛОГИИ!

Более экологичное производство и материалы для упаковки.

sanofi aventis

Данное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция). Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

The Practitioner Лечащий Врач

№2/14.2.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 73

Тираж экзemplяров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».
Иллюстрации на обложке Stock.XCHNG.**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые читатели журнала «Лечащий Врач»!

Перед вами новый номер журнала с ведущей темой «Гастроэнтерология». Не скрою, очень приятно, что в подготовке этого выпуска приняли участие авторы из разных регионов России, а это значит, что в нашем журнале есть возможность изложить свою точку зрения представителям любой школы. Так, по вопросу ведения больных с желчнокаменной болезнью свое мнение высказали: д.м.н., проф. С.Н.Мехтиев (Санкт-Петербург) и к.м.н., доцент Е.В.Вовк (Москва). Хотела бы обратить ваше внимание, что оптимальный результат в лечении больных с желчнокаменной болезнью достигается только при комплайнсе между хирургами и терапевтами.

Очень интересный материал мы получили от д.м.н., проф. М.А.Ливзан (Омск), приведено клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани. Как известно, в Омске на кафедре внутренних болезней и семейной медицины под руководством д.м.н., проф. Г.И.Нечаевой накоплен уникальный опыт ведения больных с такой тяжелой патологией, как дисплазия соединительной ткани. Кстати, 2 и 3 июня 2011 года в г. Омске состоится VI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани».

Интересна и актуальна статья «Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение» д.м.н., проф. Э.П.Яковенко (Москва). Эмилия Прохорова — блестящий оратор, ее выступления на конгрессах пульзуются неизменной популярностью у врачей. Если лекцию читает Эмилия Прохорова — зал будет заполнен до отказа. Мне кажется, что такая любовь аудитории не случайна. Врачи, слушая ее доклад, находят ответы на самые сложные вопросы, возникающие при лечении больного. У читателей журнала «Лечащий Врач» есть прекрасная возможность не конспектировать доклад, а читать и наслаждаться прекрасно изложенным материалом. Уверена, что эти знания пригодятся им в работе.

Уважаемые коллеги! В феврале состоится очень значимое событие — XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», который традиционно проходит в ЦМТ. Разумеется, журнал «Лечащий Врач» будет работать на этом съезде. Мы будем рады видеть вас у нашего стенда, до встречи!

*С уважением
и наилучшими пожеланиями,
главный редактор и руководитель проекта
«Лечащий Врач»,
Ирина Брониславовна Ахметова*



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

В. А. Насонова, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РГМУ, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. И. Нечаева /Омск/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Февраль 2011, № 2

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Из практики

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma Mater

Достижения, события, факты	4
Влияние хронической сердечной недостаточности на здоровье полости рта/ И. В. Вашурин, В. Д. Вагнер, К. Г. Гуревич	5
Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска/ В. И. Маколкин	8
Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления/ Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина, С. Д. Ошорова	11
Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение/ Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолобова	16
Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Р. Н. Богданов	22
Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника/ М. Ф. Осипенко, С. И. Холин, А. Н. Рыжичкина	30
Пробиотики в питании: от рождения и старше/ А. А. Плоскирева, А. В. Горелов	36
Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения/ Л. В. Винокурова, О. И. Березина, В. Н. Дроздов, А. В. Петраков, Т. В. Нилова	39
Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани/ Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан	44
Преимущества невсасывающихся антацидов/ Д. С. Бордин	50
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	56
Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового?/ Е. И. Вовк	58
Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами/ В. П. Афиногенова, М. П. Костинов	66
Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей/ С. В. Бельмер, Л. В. Бубнова, В. А. Калинин, Ю. Г. Мухина	69
К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррекция терапии/ О. В. Федорова, Э. Н. Федулова, О. А. Тутина, Л. В. Коркоташвили	74
Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей/ Г. А. Новик, А. Ю. Петруничев, И. В. Макарова	79
Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы/ Н. А. Михайлова	82
Акустический (бронхофонографический) контроль качества лечения больных бронхиальной астмой/ А. А. Гусейнов	89
Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа/ О. И. Киселев, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов	92
Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых/ И. В. Шестакова, Н. Д. Ющук	98
Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В/ И. А. Московская, Г. Е. Холодняк, Н. В. Рыбакова, Р. С. Трифонова, В. В. Малиновская	101
Фармакология сверхмалых доз: практическое применение для лечения и профилактики вирусных инфекций	104
Опыт применения продуктов клинического питания с целью коррекции нутритивного статуса у детей, больных муковисцидозом/ Л. И. Мозжухина, Е. Н. Кузина, Г. А. Кондратьева	105
Перспективы терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника/ В. Б. Гриневич, В. Ю. Голофеевский, Е. И. Сас, Н. Н. Щербина, А. И. Орос	108
Последипломное образование	112

ВВС США доверили спасение жизней своих военнослужащих Philips

Компания Royal Philips Electronics (NYSE: PHG, AEX: PHI) получила заказ от Управления тыла Министерства обороны США на поставку мониторов-дефибрилляторов HeartStart MRx.

Монитор-дефибриллятор HeartStart MRx объединяет передовые технологии мониторинга пациентов, диагностические измерения наивысшего качества, функцию измерения и обратной связи сердечно-легочной реанимации (СЛР). Это портативное легкое компактное устройство с интуитивно понятным интерфейсом, долгим временем работы без подзарядки и функцией быстрой подачи разряда. Аппарат поддерживает электронную систему передачи, приема и обработки сообщений EMS. HeartStart MRx соединяется с клинической сетью IntelliVue посредством проводной и беспроводной связи. Это означает, что кривые изменения показателей, основные жизненные показатели, сигналы тревоги в реальном времени передаются в информационный центр IntelliVue медицинским работникам.

Благодаря системе передачи ЭКГ в 12 отведениях медицинские работники, находящиеся в удалении от госпиталя, смогут связаться с больницей и в кратчайшие сроки мобилизовать необходимый персонал и ресурсы для экстренного приема пациента. Монитор-дефибриллятор HeartStart MRx полностью соответствует нормам летной годности военных вертолетов и самолетов.

Исследование in vitro в области экспериментальной дерматологии

Азелаиновая кислота (АК), природная дикарбоновая кислота, продемонстрировала свою высокую эффективность в терапии как акне, так и розацеа. Однако лежащие в основе этого молекулярные механизмы не были до конца выяснены. Недавно опубликованные в журнале *Experimental Dermatology* данные дают представление о молекулярных мишенях, посредством которых АК модулирует вос-

палительную реакцию у нормальных кератиноцитов человека, и дополнительно обосновывают противовоспалительные эффекты АК при воспалительных заболеваниях кожи, таких как розацеа или акне.

Ученые обнаружили угнетающее действие АК на индуцированные УФ-излучением секрецию и экспрессию мРНК ряда цитокинов (ИЛ-бета, ИЛ-6 и ФНО-альфа), которые играют важнейшую роль в привлечении лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов в эпителиальную ткань в процессе воспаления. Данные указывают на то, что это ингибирование биосинтеза цитокинов может частично объясняться подавлением УФ-В-индуцированной активации ядерного транскрипционного фактора NF-κB. Кроме того, на исследуемой экспериментальной модели АК стимулировала экспрессию противовоспалительной сигнальной молекулы PPARγ. Известно, что PPARγ контролирует высвобождение цитокинов и уменьшает воспаление, подавляя активацию NF-κB.

«Мы располагаем фактами, указывающими на совершенно новый механизм, посредством которого АК может оказывать противовоспалительное действие, наблюдаемое при лечении больных розацеа, — подтвердила д-р А. Мastrofrancesco. — Таким образом, настоящее исследование способствует большему пониманию механизмов действия АК в подавлении воспалительных реакций и усиливает обоснование применения АК для лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как розацеа и акне».

Исследование II фазы первого в своем классе лекарственного препарата показало улучшение негативных симптомов у пациентов с шизофренией

Компания «Рош» (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) представила результаты исследования II фазы по применению в течение 8 недель препарата RG1678, первого в своем классе ингибитора обратного захвата глицина для лечения шизофрении.

Данные показали значимое уменьшение негативных симптомов шизофрении, сопровождавшееся благоприятными изменениями в личной и социальной жизни пациента. В исследовании оценивалось улучшение состояния пациентов с преимущественно негативными симптомами шизофрении, которые получали препарат RG1678 в сочетании с нейролептиками второго поколения.

Шизофренией страдают около 24 миллионов человек во всем мире, диагноз обычно выявляется у молодых людей в возрасте от 15 до 35 лет. Люди, страдающие шизофренией, часто теряют мотивацию и интерес к социальной активности и социально изолируются, они испытывают затруднения в получении удовольствия в процессе обычной жизни. Эти проявления относятся к так называемым негативным симптомам заболевания. Существующие методы лечения шизофрении в основном относятся к позитивным симптомам заболевания, включающим в себя галлюцинации и бредовые состояния, при этом пациенты часто остаются с постоянными и неконтролируемыми негативными симптомами.

«Этот новый препарат может стать первым способом лечения, которое направлено на негативные симптомы шизофрении, что потенциально позволит пациентам более эффективно выполнять свои ежедневные задачи, — сказал доктор Хал Баррон (Hal Barron), руководитель международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный медицинский советник компании «Рош». — Конечной целью лечения пациентов с шизофренией является их возвращение к нормальной жизни в максимальной степени.

Ингибитор обратного захвата глицина RG1678 нормализует нейротрансмиттерную передачу посредством глутамата путем увеличения синаптических уровней глицина, открывая, таким образом, важное направление в лечении психических заболеваний. Уникальный механизм действия RG1678 по нормализации нейротрансмиттерной передачи посредством глутамата в мозге может потенциально иметь применение при других психических расстройствах, кроме шизофрении.

Влияние хронической сердечной недостаточности на здоровье полости рта

И. В. Вашурин*

В. Д. Вагнер**, доктор медицинских наук, профессор

К. Г. Гуревич***, доктор медицинских наук, профессор

*ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, **ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий, ***МГМСУ Росздрава, Москва

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, слизистые оболочки рта, генетические факторы риска, гингивит, стоматит.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущими среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности как в нашей стране, так и за рубежом. Одним из наиболее распространенных заболеваний является хроническая сердечная недостаточность, развивающаяся как самостоятельно, так и в качестве одного из проявлений или осложнений других заболеваний сердечно-сосудистой системы, например, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, клапанных пороков различной этиологии [8].

Основным проявлением сердечной недостаточности является уменьшение доставки крови к органам и тканям, а следовательно, кислорода и питательных веществ. Также нарушается отток крови из тканей, что приводит к накоплению токсичных веществ, застойным явлениям [12].

В последние годы наблюдается возрастание частоты встречаемости хронической сердечной недостаточности. Так, в начале 2000 г. в мире регистрировалось в среднем 2–2,5% пациентов с хронической сердечной недостаточностью среди всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако прогноз предполагает увеличение их доли до 9–10% к 2020 г. [8].

Не исключено, что возрастание частоты встречаемости хронической сердечной недостаточности связано с увеличением общей продолжительности жизни. Эпидемиологические данные показывают, что среди лиц в возрасте 50–59 лет частота встречаемости сердечной недостаточности составляет 1%, а в возрасте 80–89 лет — 10%. В США среди госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 65 лет 50% составляют больные сердечной недостаточностью, а старше 75 лет — уже 80% [13].

Увеличение частоты встречаемости хронической недостаточности с возрастом является серьезной проблемой здравоохранения. Пожилым пациентам требуется более частая и более длительная госпитализация, заболевания у них хуже поддаются фармакологической коррекции и часто требуют одновременного назначения нескольких препаратов. Также сердечная недостаточность у пожилых характеризуется более быстрым прогрессированием по сравнению с лицами молодого возраста. До 90% причин смерти у пожилых от сердечно-сосудистых причин прямо или косвенно связано с сердечной недостаточностью [17].

Описаны различия между странами в частоте встречаемости хронической сердечной недостаточности: в промышленно развитых странах она выше, чем в развивающихся [1]. К примеру, в США она составляет 2,5% лиц популяции [13], в Европе

колеблется от 0,4 до 2,0% [12], в России — до 9,7% [1]. Многие авторы связывают большую частоту встречаемости хронической сердечной недостаточности в развитых странах с большей продолжительностью жизни; этим же пытаются объяснить большую частоту встречаемости заболевания в крупных городах по сравнению с сельской местностью [8, 13]. Однако, сравнивая условия проживания, некоторые авторы подчеркивают, что для увеличения частоты встречаемости хронической сердечной недостаточности важно не только увеличение общей продолжительности жизни, но и влияние других факторов: воздействие стрессов, экологической обстановки, характер питания, вид и интенсивность физической нагрузки и т. д. [12, 13].

Простым влиянием увеличения продолжительности жизни на возрастание частоты встречаемости заболевания не может быть объяснен феномен большей распространенности хронической сердечной недостаточности среди мужчин по сравнению с женщинами. В среднем в развитых странах гендерные различия в продолжительности жизни составляют 5–7 лет в пользу женщин, однако среди мужчин частота встречаемости заболевания в 2–3 раза превышает аналогичный показатель представителей противоположного пола [12]. В России среди больных хронической сердечной недостаточностью 65% составляют мужчины [4]. Отмечено, что фармакотерапия хронической сердечной недостаточности у женщин в целом более эффективна, чем у мужчин. Кроме того, женщинам с хронической сердечной недостаточностью реже требуется госпитализация, чем мужчинам [11].

Очевидно, что для объяснения гендерных различий необходимо выявлять генетические факторы риска, однако поиск их пока не дал результатов. О генетической предрасположенности к развитию сердечной недостаточности также могут свидетельствовать сведения о характерном развитии хронической сердечной недостаточности у мужчин в более раннем возрасте, чем у женщин, а также о более быстром прогрессировании заболевания у лиц мужского пола. На существование генетических факторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности также указывают этнические особенности течения данного заболевания [1, 13].

В литературе описаны расовые и национальные различия в частотах встречаемости хронической сердечной недостаточности, что является подтверждением наличия генетических факторов развития и прогрессирования заболевания [12]. Так, в США среди европеоидов частота встречаемости хронической сердечной недостаточности выше, чем среди негроидов и монголоидов. Среди европеоидов наиболее высокая распространенность заболевания определяется у евреев-ашкенази [8, 13]. У французов частота встречаемости хронической сердеч-

ной недостаточности примерно равна норвежцам и финнам, что почти в 1,5 раза ниже, чем у немцев и англичан [12].

Выявлена взаимосвязь возраста, физической активности и сохранности когнитивной функции мозга с риском развития хронической сердечной недостаточности. Показано, что чем более высокий уровень физической активности имеет пожилой человек, тем меньше вероятность прогрессирования у него хронической сердечной недостаточности. В то же время сохранность когнитивной сферы зависела от возраста, пола и физической активности, но не была напрямую связана с прогнозом развития заболевания. Однако при одном и том же функциональном классе хронической сердечной недостаточности пациенты с наилучшими когнитивными функциями более легко переносили заболевание и связанные с ним ограничения, чем пациенты с нарушениями в когнитивной сфере [14].

В Российской Федерации в 2009 г. зарегистрировано до 9% случаев хронической сердечной недостаточности среди всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Заболевание более распространено в европейской части страны, в средних широтах, на юге частота встречаемости несколько выше, чем на севере. В промышленных центрах и крупных городах хроническая сердечная недостаточность встречается чаще, чем в сельской местности. В целом тенденции распространения данного заболевания в РФ не отличаются от общемировых [1, 4].

Хроническая сердечная недостаточность характеризуется длительным течением и постепенным прогрессированием. Данное заболевание требует постоянного непрерывного лечения. Стоимость такого лечения на 60% выше, чем в среднем для всех других сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью требуют существенных затрат ресурсов системы здравоохранения не только на лечение самого заболевания, но и на лечение его осложнений [13]. Одним из характерных осложнений хронической сердечной недостаточности являются ее проявления во рту, приводимые нами ниже.

Влияние сердечной недостаточности на состояние тканей рта

Основным проявлением хронической сердечной недостаточности является цианоз тканей рта, характеризующий нарушения венозного оттока. При незначительной степени выраженности заболевания цианоз наблюдается только в уголках губ — так называемый акроцианоз [16]. При выраженной степени сердечной недостаточности отмечается развитие цианоза слизистых оболочек рта, тканей пародонта, языка. Могут наблюдаться отечность, пастоз тканей, который придает «бугристый вид» щекам и вестибулярной поверхности губ [3].

Внимание врача-стоматолога должна привлекать бледная слизистая оболочка с цианотичным оттенком в области небных дужек и десневого края [2]. Такая слизистая оболочка может наблюдаться даже при компенсированных формах хронической сердечной недостаточности [19]. При нарастании сердечной недостаточности становится выражен цианоз губ и прилегающих участков кожи [6].

Характерными проявлениями хронической сердечной недостаточности на слизистых оболочках рта являются катаральный гингивит и стоматит, которые могут переходить в язвенно-некротические поражения. При ежедневном наблюдении за таким больными могут проявляться участки «просветления» на фоне цианотичных слизистых оболочек, на которых через день-два развиваются некротические афты без признаков воспаления [16]. Для данных поражений характерно длительное рецидивирующее течение. При усугублении течения заболевания афты могут трансформироваться в язвы,

которые, сливаясь в области ретромолярных участков, переходных складок, образуют обширные очаги некроза [18].

Изменяется поверхность языка. По мере нарастания хронической сердечной недостаточности наблюдается прогрессирующая десквамация языка, в первую очередь нитевидных сосочков. Пациенты предъявляют жалобы на изменение тактильных ощущений языка, за которые ответственны нитевидные сосочки [7]. Нередко пациенты жалуются на жжение в области языка. Язык становится гладким и блестящим — так называемый «полированный» язык. Может быть цианоз кончика языка [3].

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности сопряжено с нарушением трофики тканей рта. С ним связывают более высокую частоту встречаемости и более быстрое прогрессирование кариеса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми [19]. Характерно, что ни назначение низкоуглеводной диеты, ни обучение правильной гигиене полости рта, ни глубокое фторирование не являются эффективными методами профилактики кариеса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [7]. Развитие деструктивного процесса в твердых тканях зубов приводит к тому, что ранее пришлифованные пломбы при повторных визитах могут иметь нависающие края, с образованием вторичного кариеса в местах их прикрепления к зубу [18].

Кроме того, развитие заболевания приводит к быстрому развитию дистрофических явлений в костной части пародонта, что вызывает нарушение прикрепления зубов и нередко приводит к развитию вторичной адентии на фоне пародонтоза [7]. Из-за деструктивных процессов в тканях пародонта у пациентов нередко наблюдается развитие патологического прикуса [19].

Часто у пациентов с хронической сердечной недостаточностью снижен жевательный оптимум, определенный ВОЗ, — наличие хотя бы 20 сохранных зубов. При меньшем числе зубов нарушается жевательная функция, пациенты вынуждены ограничивать себя в приеме пищи, в выборе продуктов [15]. Это приводит к недостаточному поступлению питательных веществ в организм и более быстрому прогрессированию сердечной недостаточности [5].

Вторичная адентия также приводит к нарушению эстетической и речевой функций рта. Многие пациенты со вторичной адентией вынуждены ограничивать себя в общении, вести более замкнутый, менее активный образ жизни. В то же время снижение физической активности и коммуникативной функции служит фактором риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности [6].

Нарушение жевательной и эстетической функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью может приводить к развитию депрессии, снижению физической активности. Подобные состояния, в свою очередь, ухудшают прогноз течения основного заболевания [10].

С кровью в рот поступают плазменные иммунные факторы и иммунокомпетентные клетки. При сердечной недостаточности их транспорт нарушается, что создает благоприятные условия для развития бактериальной, грибковой и другой патогенной и условно-патогенной микрофлоры [9]. Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью характерны длительно незаживающие афтозные поражения рта с минимально выраженными или отсутствующими признаками воспаления, а также грибково-бактериальный налет на слизистых рта. Как правило, афты заполнены некротическим детритом. Их глубина и размер зависят от характера течения хронической сердечной недостаточности. При стойкой декомпенсации системы некротические поражения слизистой оболочки могут прогрессировать и распространяться на подлежащие участки костной ткани,

что приводит к локальному остеомиелиту [19]. Пациенты могут предъявлять жалобы на изменение вкусовых ощущений, неприятный (гнилостный) запах изо рта и др. [18].

Врач-стоматолог не может поставить диагноз хронической сердечной недостаточности, однако он должен заподозрить данное заболевание у пациента и направить его на обследование и лечение в специализированное учреждение здравоохранения. Это особенно важно на начальных этапах развития заболевания, когда пациенты не предъявляют каких-либо специфических жалоб на сердечную недостаточность. Между тем своевременное выявление и назначение лечения данной патологии может способствовать продлению активного долголетия пациента. ■

Литература

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: Гэотар, 2010. 336 с.
2. Анисимова И. В., Недосенко В. Б., Ломиашвили Л. М. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ. М.: Медицина, 2008. 194 с.
3. Барер Г. М. (ред.) Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010. Т. 3. С. 256.
4. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium Medicum, 2002. Том 4. № 3. С. 27–28.
5. Aquilani R., Viglio S., Iadarola P., Opasich C., Testa A., Dioguardi F. S., Pasini E. Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure // Am J Cardiol. 2008, Jun 2; 101 (11 A): p. 104E–110E.
6. Bekelman D. B., Havranek E. P., Becker D. M., Kutner J. S., Peterson P. N., Wittstein I. S., Gottlieb S. H., Yamashita T. E., Fairclough D. L., Dy S. M. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure // J Card Fail. 2007, Oct; 13 (8): p. 643–648.
7. Bravitz J. B. Dental management of patients with hypertension // Dent Clin North Am. 2006, Oct; 50 (4): p. 547–562.
8. Cheng J. W., Nayar M. A review of heart failure management in the elderly population // Am J Geriatr Pharmacother. 2009, Oct; 7 (5): p. 233–249.
9. De Backer D., Creteur J., Dubois M. J., Sakr Y., Vincent J. L. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock // Am Heart J. 2004, Jan; 147 (1): p. 91–99.
10. Friedman B., Lyness J. M., Delavan R. L., Chunyu Li, Barker W. H. Major depression and disability in older primary care patients with heart failure // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2008, Jun; 21 (2): p. 111–122.
11. Ghali J. K., Lindenfeld J. Sex differences in response to chronic heart failure therapies // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008, Apr; 6 (4): p. 555–565.
12. Gosch M. Chronic heart failure // Ther Umsch. 2008, Aug; 65 (8): p. 445–448.
13. Hodges P. Heart failure: epidemiologic update // Crit Care Nurs Q. 2009, Jan-Mar; 32 (1): p. 24–32.
14. Hopman W. M., Harrison M. B., Coe H., Friedberg E., Buchanan M., VanDenKerkhof E. G. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status // Chronic Dis Can. 2009; 29 (3): p. 108–116.
15. Johansson I., Tidehag P., Lundberg V. Dental status, diet and cardiovascular risk factors in middle-aged people in northern Sweden // Community Dent Oral Epidemiol 1994, 22: p. 431–436.
16. Jowett N. I., Cabot L. B. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner // Br Dent J. 2000, Sep 23; 189 (6): p. 297–302.
17. Liao L., Allen L. A., Whellan D. J. Economic burden of heart failure in the elderly // Pharmacoeconomics. 2008; 26 (6): p. 447–462.
18. Margaix Munoz M., Jimenez Soriano Y., Poveda Roda R., Sarrion G. Cardiovascular diseases in dental practice. Practical considerations // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008, May 1; 13 (5): p. 296–302.
19. Warburton G., Caccamese J. F. Jr. Valvular heart disease and heart failure: dental management considerations // Dent Clin North Am. 2006, Oct; 50 (4): p. 493–512.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров
для получения по почте (РФ) – **561 руб.**

11 номеров
для получения по почте (РФ) – **1028,50 руб**

В стоимость входят 10% НДС.
Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны **до 30 ноября 2011 г.**

Банковские реквизиты:

ЗАО «Издательство «Открытые системы»,
ИНН 7706128372, р/с 40702810438170101424
в Московском банке ОАО «Сбербанк России», г. Москва
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, КПП 771001001,
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

* с 2008 года журнал
вошел в список изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной
Комиссией (ВАК)

Оплата производится
в рублях.
Назначение платежа
«Подписка на журнал
«Лечащий Врач»,
в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки
обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru,
<http://www.lvrach.ru>

Реклама

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой «маркетинг» или по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство «Открытые системы», маркетинг.

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 2 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____ А д р е с _____
полностью _____ страна, индекс, нас.

_____ пункт, область, улица, _____
_____ дом/корп./кв. _____

Место работы _____

Должность _____ **Е - m a i l :** _____

_____ **Т е л е ф о н** _____

Специальность _____ Оплаченная сумма _____

_____ Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска

В. И. Маколкин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: артериальное давление, комбинированная терапия, тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

При стратификации больных с артериальной гипертонией в последних отечественных (2010 г.) и Европейских (2007 г.) рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) выделяется группа больных с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, что требует (наряду с обязательным изменением образа жизни) немедленного начала антигипертензивной терапии. Согласно этим рекомендациям к группе пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска относятся:

- пациенты с систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическим артериальным давлением (ДАД) ≥ 110 мм рт. ст.;
- пациенты с САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.);
- пациенты с сахарным диабетом (СД);
- пациенты с метаболическим синдромом;
- имеющие 1–3 факторов риска;
- имеющие поражение органов-мишеней:
 - гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или ЭхоКГ;
 - УЗ-признаки утолщения стенки сонной артерии (ТИМ $> 0,9$ мм или атеросклеротическая бляшка);
 - увеличение жесткости стенки артерии;
 - умеренное повышение сывороточного креатинина;
 - уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренса креатинина;
 - микроальбуминурия или протеинурия;
- имеющие ассоциированные клинические состояния (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака; инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная

реваскуляризация, хроническая недостаточность; диабетическая нефропатия, сывороточный креатинин > 133 ммоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и > 124 ммоль/л (1,4 мг/дл) для женщин; расслаивающаяся аневризма аорты, симптоматическое поражение периферических артерий; отек соска зрительного нерва.

Клиницисты хорошо знают о трудностях достижения целевых величин АД именно у больных высокого и очень высокого риска. Так, в российском исследовании АРГУС-2 было показано, что трудноконтролируемая АГ наиболее часто встречается у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), СД 2-го типа, метаболическим синдромом, хронической нефропатией и изолированной систолической АГ [1]. Практически все включенные в это исследование пациенты отвечали критериям высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Как известно, основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех обратимых факторов риска (курение, ликвидация дислипидемии, гипергликемии, ожирения), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных или сопутствующих заболеваний (ИБС, СД и др.).

Целевым уровнем при лечении больных АГ является величина АД 140/90 мм рт. ст. У пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. и менее в течение 4 недель. В дальнейшем при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130–139/80–89 мм рт. ст. Необходимо иметь в виду, как бывает трудно достичь уровня САД < 140 мм рт. ст. у лиц с СД, поражени-

ем органов-мишеней, у пожилых больных (уже имеющих сердечно-сосудистые осложнения). Особенно осторожно следует снижать АД у пожилых лиц и больных, перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт.

Совершенно очевидно, что у больных с высоким или очень высоким риском (особенно при АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.) следует использовать комбинированную терапию (два или более медикамента). Естественно, что для длительной терапии (а она при АГ практически пожизненная) необходимо использовать препараты длительного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущество таких препаратов заключается в большей приверженности больного к лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД. Опыт крупных клинических исследований показал, что для достижения целевых величин АД у подавляющего большинства больных требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов (ALLHAT — 62%, INVEST — 80%, LIFE — 92%).

Основные принципы комбинированной терапии были сформулированы еще в 1988 г. (M. Epstein и J. Oster) и заключались в следующем:

- 1) простота назначения и удобство для врача и пациента;
- 2) простота процесса титрования;
- 3) повышение больного приверженности к лечению;
- 4) потенцирование антигипертензивных эффектов (аддитивное действие, лучший контроль за АД при недостаточном ответе на один из компонентов);
- 5) ослабление побочных эффектов за счет снижения дозы одного или обоих компонентов.

При этом оказалось, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, нежели стоимость входящих в нее компонентов, назначаемых по отдельности. Концепция комбини-

рованной терапии постепенно выходила на первое место, чему способствовал как накапливающийся опыт клиницистов, так и публикации в зарубежной и отечественной литературе. Комбинированная терапия позволяет также уменьшать побочные действия одного препарата через влияние другого с помощью следующих механизмов:

- биохимического (снижения гипокалиемии комбинацией тиазидных диуретиков или калийсберегающих диуретиков с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ));
- гемодинамического (блокады бета-адреноблокаторами рефлекторной тахикардии и мышечной дрожи, вызванной антагонистами кальция вазодилатацией);
- других (таких как отеки, возникающие при лечении антагонистами кальция и купируемые добавлением иАПФ или диуретиков).

Следует дифференцировать два варианта комбинаций антигипертензивных препаратов: с фиксированными комбинациями (два препарата в одной таблетке) и свободными дозами, каждый из которых имеет как достоинства, так и недостатки.

Для получения эффекта от использования комбинированной терапии с фиксированными дозами требуется соблюдение ряда правил (Mancia G., 1994):

- механизм действия применяемых в комбинации препаратов должен быть различным и дополняющим;
- используемые препараты должны иметь гипотензивный синергизм, в сравнении с каждым медикаментом в отдельности;
- препараты должны обладать минимальным влиянием на гемодинамические и гуморальные параметры;
- комбинация должна вызывать минимальный побочный эффект.

Перечисленные принципы оказались весьма жизнеспособными и способствовали не только укреплению позиций концепции комбинированной терапии, но также привели к появлению на фармацевтическом рынке самых различных сочетаний лекарственных препаратов. Некоторые сложности при применении комбинированной терапии связаны, по меньшей мере, с двумя обстоятельствами: используются ли фиксированные комбинации (в одной таблетке) или же два (или даже три) препарата даются раздельно (и каждый из них подвергается титрованию). Второй путь, конечно, более сложен, но и потенциально более эффективен, тогда как фиксированные комбинации более просты

для использования (это касается и врача, и пациента). Однако в мире существует не столь уж много фиксированных комбинаций, при этом большинство из них включает тиазидный диуретик (преимущественно гидрохлортиазид). Большой интерес представляет комбинация иАПФ и антагониста кальция. Еще в 1992 г. F. Messerli [2] провидчески назвал подобную возможную комбинацию «роллс-ройсом» современной антигипертензивной терапии, предполагая ее исключительно высокую эффективность.

В исследовании ASCOT-BPLA [3] именно подобное сочетание (периндоприл и амлодипин) и явилось предметом исследования, которое затем было досрочно прервано вследствие явного превосходства этого сочетания перед сочетанием атенолол + диуретик (бендрофлуметиазид). Однако хоть и не было различия в первичной конечной точке (нефатальный инфаркт миокарда, включая безболевого его фирму, сердечно-сосудистая смерть), анализ вторичных и третичных точек показал значительное преимущество комбинации амлодипин + иАПФ в отношении снижения относительного риска сердечно-сосудистой смертности (на 24%), инсультов (на 23%), заболеваний периферических сосудов (на 35%), нестабильной стенокардии (на 32%). Риск развития СД 2-го типа снизился на 30%, почечной недостаточности — на 15%.

Высокие качества комбинации иАПФ и антагониста кальция были также подтверждены в закончившемся крупном международном исследовании The Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension — ACCOMPLISH [4]. В данном исследовании сравнивалось влияние двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10700 больных с АГ высокого риска (у 60% пациентов имелся СД, у 46% — ИБС, 13% больных имели в анамнезе мозговой инсульт). Средний возраст больных был 68,4 ± 6,9 года, средний индекс массы тела (ИМТ) был равен 31,0 ± 6,3 кг/м². Медикаментозный режим был следующим: первые два месяца одна группа больных получала сочетание иАПФ и антагониста кальция (беназеприл 40 мг и амлодипин 5 мг), другая — беназеприл 40 мг и диуретик гидрохлортиазид — 12,5 мг). Затем в течение трех месяцев у одной группы больных доза увеличивалась до 40 мг беназеприла и 10 мг амлодипина, у другой группы больных — до 40 мг беназеприла и 25 мг

гидрохлортиазид. Можно было добавлять бета- и альфа-адреноблокаторы, клофидин и петлевые диуретики (для достижения целевых величин АД для большинства пациентов — < 140/90 мм рт. ст. и для больных СД или поражением почек < 130/80 мм рт. ст.). Исследование было прекращено досрочно через три года, так как были получены четкие доказательства более высокой эффективности комбинации антагониста кальция с иАПФ. При одинаковом контроле за АД в группе больных, получавших иАПФ и антагонист кальция, было достоверно (на 20%) снижен риск развития сердечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка) по сравнению с группой больных, получавших комбинацию иАПФ и диуретика. Данное исследование еще раз подтверждает целесообразность комбинации иАПФ и антагониста кальция. Комбинация иАПФ (лизиноприла) и АК (амлодипина) в одной таблетке уже зарегистрирована в России. Препарат содержит 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипила. 70-дневное исследование GAMLET [5–6], соответствующее плану многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого двойного слепого, было посвящено выяснению антигипертензивной эффективности данной лекарственной комбинации. В исследовании включались больные 18–65 лет с нелегальной или плохо контролируемой АГ (АД 140–179/90–99 мм рт. ст.). Средний возраст больных был 48,6 ± 10 лет, рост 170,4 ± 9,4 см, вес тела 80,9 ± 14,8 кг, индекс массы тела 27,7 ± 3,7 кг/м², 23,5% больных курили. Критериями исключения были следующие: пациенты с вторичной (симптоматической) АГ, серьезными сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями (инфаркт миокарда или нарушения мозгового кровообращения за прошедшие три месяца, почечная недостаточность), злокачественными новообразованиями, тяжелыми заболеваниями печени или легких, гиперкалиемией и ожирением (ИМТ > 35 кг/м²). Также исключались больные с ангионевротическими отеками и женщины фертильного возраста при отсутствии надежной контрацепции. Если АД доходило или превышало 180/110 мм рт. ст., то больные исключались из исследования (и получали соответствующую антигипертензивную терапию). Сам период исследования состоял из четырнадцатидневного вводного периода (получения плацебо) с последующим 8-недельным активным терапевтическим периодом, когда больных рандомизировали на три группы: 1-я группа — 10 мг лизиноприла в день, 2-я группа — 5 мг

амлодипина в день, 3-я группа — комбинация обоих препаратов в тех же дозах. Больные всех трех групп каждое утро от 8 до 9 часов получали две таблетки: 1-я группа — лизиноприл и плацебо, 2-я группа — амлодипин и плацебо, 3-я группа — лизиноприл и амлодипин. Таблетки плацебо по внешнему виду не отличались от лизиноприла и амлодипина. АД измерялось в день включения (14-й день), в начале исследования (0-й день), а также на 14-й и 70-й дни приема препаратов утром (перед приемом таблеток). Хорошо отвечающими на терапию считали тех пациентов, у которых АД нормализовалось ($< 140/90$ мм рт. ст.) или снижалось по крайней мере на $20/10$ мм рт. ст. Оценивая долгосрочный эффект лечения, следует отметить, что после проведенной терапии как САД, так и ДАД у всех больных трех групп значительно снизилось. Суммарно в группе амлодипина АД снизилось с $155,4 (\pm 10,2)/97,7 (\pm 4,9)$ до $140,8 (\pm 13,7)/86,3 (\pm 7,1)$ мм рт. ст.; в группе лизиноприла — с $156,4 (\pm 10,4)/97,3 (\pm 5,7)$ до $139,8 (\pm 12,9)/87,2 (\pm 7,7)$ мм рт. ст.; в группе комбинированной терапии — с $156,4 (\pm 9,6)/97,5 (\pm 5,0)$ до $136,3 (\pm 11,9)/86,0 (\pm 6,6)$ мм рт. ст. Систолическое давление в группе комбинированной терапии снижалось более выражено (статистически достоверно) по сравнению с группой монотерапии амлодипином ($-20,1 \pm 13,6$ и $-14,7 \pm 13,0$ мм рт. ст.). Снижение систолического давления в группе комбинированной терапии также превосходило изменения давления в группе лизиноприла ($-16,8 \pm 10,2$), однако различия были статистически недостоверны. Различия между группой комбинированной терапии и обобщенной группой, получавшей любой вид монотерапии, были статистически достоверны ($p < 0,023$). Максимальный эффект препаратов в отношении ДАД не показал статистически достоверных различий между тремя группами.

Среди лиц, хорошо реагирующих на терапию, в период продолжительного действия препаратов не было отмечено достоверных различий между группами комбинированной терапии (68,9%), амлодипина (73,3%) и лизиноприла (69,3%). По сравнению с этим в период максимального эффекта комбинированная терапия была статистически более эффективной (90,1%) по сравнению с группами больных, получавших амлодипин (79,3% при $p = 0,033$) или лизиноприл (75,8% при $p = 0,008$), а также с обобщенными данными больных, получавших любой вид монотера-

пии ($p = 0,009$). Статистически достоверных различий между двумя группами больных, получавших монотерапию, установлено не было. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в всех трех группах больных незначительно понизилась за период исследования. У больных, получавших амлодипин, это снижение было следующим: с $80,7 (\pm 9,5)$ до $77,8 (\pm 10,9)$, у больных группы лизиноприла — с $80,8 (\pm 7,7)$ до $78,6 (\pm 11,69)$, а в группе комбинированной терапии — с $80,0 (\pm 8,7)$ до $78,0 (\pm 10,69)$. Эти изменения не были статистически достоверными (впрочем, это и не удивительно, так как применяемые препараты не должны оказывать влияние на ЧСС). С другой стороны, это ставит вопрос о необходимости добавления к терапии (во всех группах) препаратов, снижающих ЧСС (например, бета-адреноблокаторов или ивабрадина).

Надо отметить, что сочетание лизиноприла с амлодипином у больных с низкой приверженностью к лечению позволяет достичь целевых значений АД в 87% [7]. В отечественном исследовании [8] 42 пациента, больных АГ со 2-й степенью повышения АД, были разделены на три группы, одна из которых получила монотерапию амлодипином в среднем $8,9 \pm 0,6$ мг/сут, другая — монотерапию лизиноприлом в средней дозе $17,5 \pm 1,4$ мг/сут, третья — комбинацию амлодипина ($6,8 \pm 0,7$ мг/сут) и лизиноприла ($8,7$ мг/сут). Спустя 12 недель комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом привела к достоверно большему снижению АД, нежели в группах больных, получавших монотерапию. Существенно, что у больных, получавших комбинацию препаратов, был больший индекс E/A, показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) были также были большими у больных, получавших комбинацию амлодипина и лизиноприла.

Комбинация лизиноприла и амлодипина весьма благоприятна в силу следующих обстоятельств:

- более выраженный и уравновешенный антигипертензивный эффект, особенно у лиц пожилого возраста (ранее перенесших инсульт или инфаркт миокарда);
- предотвращение прогрессирования поражений органов-мишеней (органопротективный эффект);
- препараты обеих групп метаболически нейтральны, поэтому отсутствуют нежелательные эффекты (нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия);

- эффективна у больных высокого и очень высокого риска.

Комбинированная терапия с помощью препаратов с фиксированными дозами (два препарата в одной таблетке) имеет ряд преимуществ для больного — простота дозирования, удобство однократного приема. Для врача также имеется ряд положительных сторон в виде уверенности в желании больного следовать предписанным рекомендациям (compliance), меньшей вероятности появления дозозависимых побочных эффектов. Особенно это касается больных с высоким и очень высоким риском (как правило, это лица пожилого возраста). На современном этапе воззрений на терапию АГ (гипертонической болезни) принцип комбинированной терапии следует признать приоритетным, при этом комбинация двух препаратов в одной таблетке является весьма удобной для больных, что увеличивает приверженность пациентов к постоянному лечению. ■

Литература

1. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевалде С. В. и др. от имени исследователей Российской научно-практической программы АРГС-2; возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков // Леч. дело. 2007; 3: 60–68.
2. Messerli F. В кн. VERAPAMIL. A Drug on the Threshold of the next Decade. Hamburg-Zurich. 1992.
3. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding diltiazem as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in ASCOT-BPLA: a multicentre randomized controlled trial // Lancet. 2005; 366 (9489): 895–906.
4. Weber A. B. The Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLICH) trial: a comparison of first-line combination therapies // Expert Opin Pharmacother. 2005; 6 (2): 275–281.
5. Farsang. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертонии // Гипертония и нефрология. 21 М4, 8 (2), 72–78.
6. Pal D. Роль комбинации амлодипина и лизиноприла фиксированной дозы (лизинорм) в современной терапии гипертонии.
7. Гостева Н. А., Жирова Л. Г., Линчак Р. М., Бойцов С. А. Лечат ли врачи свою артериальную гипертонию? Возможности комбинированной гипотензивной терапии // Вестник Национального медико-хирургического комплекса им. Н. И. Пирогова. 2008; 3 (1): 693–100.
8. Давидович И. М., Петричко Т. А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертонией // Терап. архив 2006, № 5, с. 1–4.

Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Андрущишина, кандидат медицинских наук, доцент

С. Д. Ошорова

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: холестерин, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, зофеноприл, небиволол.

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современной медицины и в силу высокой распространенности, и в силу значимого влияния его компонентов на риск сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность его среди населения растет по мере увеличения числа лиц с избыточным весом и ожирением. В США избыточный вес и ожирение отмечается у двух третей населения, при этом у четверти населения отмечаются признаки МС. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [1, 4, 5]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МС является «пандемией XXI века», распространенность которого колеблется от 20% до 40%, увеличивается с возрастом и имеет некоторые этнические, половые и возрастные различия. Самая высокая частота МС после 60 лет [14, 28], однако в настоящее время отмечается рост встречаемости МС и среди подростков [11].

Различные медицинские школы и сообщества разрабатывают свои критерии для диагностики МС. Так, существуют критерии Американской ассоциации сердца

(АНА), ВОЗ, Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), Международной федерации диабета (IDF) [6, 13, 18]. В нашей стране принято придерживаться критериев МС, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [3], согласно которым основным (облигатным) критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Помимо этого выделены дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (АД I 130/85 мм рт. ст.);
- уровень триглицеридов I 1,7 ммоль/л;
- уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,04 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Для диагностики МС необходимо наличие у пациента центрального ожирения и как минимум двух дополнительных критериев.

Частота встречаемости в популяции полного кластера компонентов МС, как показали результаты крупного мета-анализа эпидемиологических исследо-

ваний, включающего 22 561 мужчину и 18 495 женщин в возрасте 20–69 лет, является низкой и составляет в среднем 3,0% у мужчин и 3,4% у женщин. В то же время сочетание трех компонентов встречается значительно чаще — 12,1% и 11,9% для мужчин и женщин соответственно. Еще более частым явлением оказалось сочетание двух дополнительных (помимо ожирения) компонентов МС — у 25,8% мужчин и у 21,9% женщин, причем у большинства из них одним из дополнительных критериев была артериальная гипертензия (АГ) [28].

В международном исследовании INTERHEART было показано, что у лиц, имеющих МС, вне зависимости от выбранной совокупности и количества дополнительных критериев риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск развития острого инфаркта миокарда, очень высок и сопоставим с таковым у больных сахарным диабетом (СД) [23].

Современные принципы тактики ведения больных АГ в соответствии с международными и национальными рекомендациями предполагают обязательную оценку общего сердечно-сосудистого риска. Система стратификации риска, учитывающая факторы риска, признаки субклинического поражения органов мишеней, СД, МС и ассоциированные клинические состояния, была разработана на основании результатов Фремингемского исследования («Фремингемская модель») [19]. МС был выделен наряду с СД в отдель-

ную категорию факторов, влияющих на прогноз, поскольку было отмечено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [8, 16, 21, 23, 31]. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий» [2, 19].

Все это требует проведения адекватной комплексной фармакотерапии, направленной как на оптимальную коррекцию всех имеющихся метаболических нарушений, так и на коррекцию повышенного уровня АД.

При выборе конкретного лекарственного средства (ЛС) из имеющегося широкого арсенала антигипертензивных классов препаратов надо стремиться следовать принципам персонализированной медицины, ориентированной на максимальное сближение возможностей лекарства и потребностей пациента. Для того чтобы обеспечить наибольшее соответствие терапии конкретному пациенту, необходимо учитывать современные достижения молекулярной биологии, проливающие свет на патофизиологические особенности возникновения и прогрессирования АГ в конкретной клинической ситуации.

Патофизиологические аспекты АГ при МС

В настоящее время известно, что МС характеризуется увеличением массы висцерального (абдоминального) жира, дисфункцией жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [17].

Увеличение объемов адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и способствуют развитию резистентности к инсулину [20]. Инсулинорезистентность является основным посредником проявлений МС [22].

Накопление адипоцитов происходит в разных областях организма, однако исследования продемонстрировали, что отложение жира в области живота (по центральному, абдоминальному типу, т. е. в висцеральной жировой ткани) имеет важные метаболические последствия [29]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается

с порталной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность бета3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую альфа2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов) [27], участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессов, таких как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, атеросклероз [12]. Развитие сердечно-сосудистых осложнений обусловлено тем, что у лиц, страдающих МС, увеличивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции [7].

Большое значение приобретает эндотелиальная дисфункция, которая может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли (ФНО)) и др. [9].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1, который имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме наблюдается при различных состояниях: ишемии, сепсисе, высокая степень артериальной и легочной гипертензии [25].

Начальные стадии атеросклероза характеризуются адгезией циркулирующих лейкоцитов к эндотелию с последующей

трансендотелиальной миграцией. Этот процесс частично опосредован молекулами клеточной адгезии, такими как молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 — intercellular cell adhesion molecule-1), и Е-селектином, которые вырабатываются на мембране эндотелия в ответ на воздействие некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин-1, ФНО и интерферон) [26].

МС ассоциируется с хроническим субклиническим воспалительным процессом. В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), активирующих субклинический воспалительный процесс и эндотелиальную дисфункцию [24].

Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что уровень С-реактивного белка (СРБ) более 3 мг/л связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [30]. У лиц с МС отмечается повышение уровня маркеров хронического воспаления — высокочувствительный СРБ, фибриноген, уровень лейкоцитов и т.д. Увеличение синтеза гепатоцитами воспалительных белков стимулируется такими адипокинами, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО и др. [15].

Таким образом, висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентности и пр. Среди них интерлейкины, ФНО-альфа, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, лептин, резистин, оментин и др., большинство из которых имеют негативные кардиометаболические эффекты [27, 28].

По данным метаанализа крупных исследований, наличие МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, причем многие из этих нарушений проявляются даже независимо от наличия АГ [10].

Как уже отмечалось ранее, в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ [2] больных АГ с МС следует относить к группе высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и терапевтическими целями (таблица) у них являются, помимо контроля АГ, коррекция инсу-

линорезистентности, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушенный углеводного обмена и воздействие на гормоны жировой ткани. С патогенетической точки зрения в наибольшей степени всем этим требованиям отвечают два класса антигипертензивных ЛС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ).

В связи с этим чрезвычайно важно оценить возможные плейотропные эффекты различных антигипертензивных лекарственных средств — их влияние на адипокины, на маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных АГ в сочетании с МС.

Целью нашего исследования явилась оптимизация антигипертензивной терапии у больных АГ и МС на основе изучения влияния антигипертензивных ЛС на активность адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Материал и методы. Было проведено открытое сравнительное исследование без применения плацебо по изучению антигипертензивных и плейотропных эффектов двух ЛС — иАПФ зофеноприла и БАБ небиволола у 81 больного АГ I–II степени и МС (мужчин — 38, женщин — 43) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст $53,4 \pm 11,6$ года), нормальным уровнем креатинина сыворотки крови ($0,7\text{--}1,4$ мг/дл) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м². Все пять критериев МС имели 14 (17,3%) больных, четыре критерия — 27 (33,3%) больных, три критерия — 40 (49,4%) больных.

После «отмывочного периода» в 5–7 дней больных произвольным способом распределяли в одну из двух групп: принимавших зофеноприл в начальной дозе 15–30 мг один раз в день и принимавших небиволол в начальной дозе 2,5–5 мг один раз в день. Если при контрольном исследовании на фоне приема препарата достигался целевой уровень АД (систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. или снижение АД не менее 10% от исходного), то дальнейшего увеличения дозы препарата не проводили, в противном случае дозу зофеноприла и небиволола увеличивали до 45–60 мг/сут и 7,5–10 мг/сут соответственно. При сохраняющейся АГ на фоне монотерапии исследуемыми препаратами и невозможности наращивания дозы к терапии добавляли диуретик (Гидрохлортиазид 12,5 мг или Индапамид ретард 1,5 мг). Пациенты продолжали терапию сопутствующих заболе-

Таблица	
Терапевтические цели при лечении больных АГ в сочетании с МС	
•	Контроль АГ
•	Коррекция инсулинорезистентности
•	Коррекция эндотелиальной дисфункции
•	Коррекция дислипидемии
•	Коррекция нарушений углеводного обмена
•	Воздействие на гормоны жировой ткани

ваний в прежнем объеме. Длительность лечения составила 12 недель.

Программа клинического обследования включала в себя: анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку качества жизни с помощью стандартизированной анкеты «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», адаптированной с GQI (The Goeteborg quality of life Instrument), и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения АД и СМАД. Лабораторные исследования включали биохимическое исследование крови (ХС, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и очень низкой плотности (ЛПОНП), калий, креатинин сыворотки крови, гликемия натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе).

Активность адипокинов лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (диагностический набор Leptin ELISA, DBC для лептина и набор Biovendor Human Adiponectin ELISA для адипонектина). С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin

(1–21), Biomedica Gruppe. С целью оценки адгезивной функции эндотелия определяли уровень молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) с помощью иммуноферментного метода — ELISA. Концентрация СРБ определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (Orion Diagnostics, Финляндия).

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Для показателей с негауссовским распределением количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75) (Me — медиана, 25, 75 — 25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна–Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивная эффективность зофеноприла и небиволола по данным офисного измерения САД и ДАД через 12 недель терапии была сопоставимо одинакова (рис. 1). Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не изменилась в группе зофеноприла ($72,5 \pm 10,9$ исходно и $69,0 \pm 7,3$ в мин через 12 недель, $p > 0,05$) и снизилась достоверно у больных, получавших небиволол ($76,1 \pm 9,6$ исходно и $63,4 \pm 6,2$ в мин через 12 недель, $p < 0,05$).

Контроль биохимических показателей позволил судить о безопасности

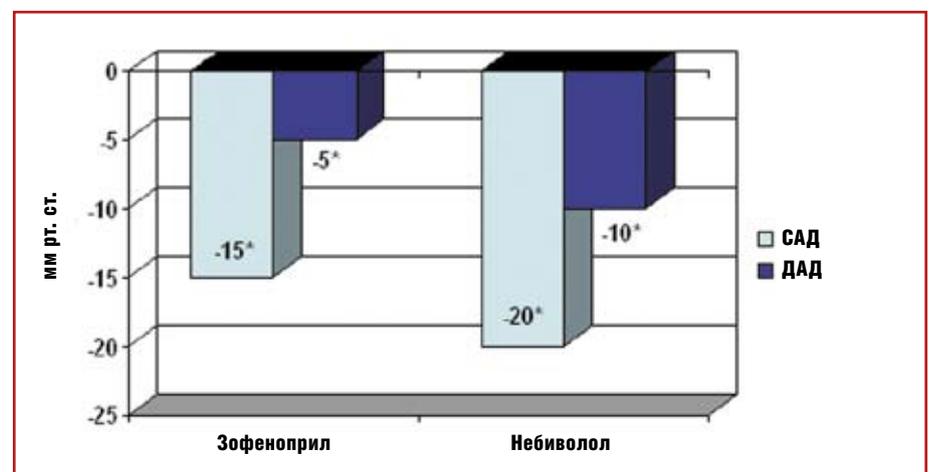


Рис. 1. Динамика офисных САД и ДАД у больных АГ с метаболическим синдромом под влиянием зофеноприла или небиволола (Δ , мм рт. ст., * $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными)

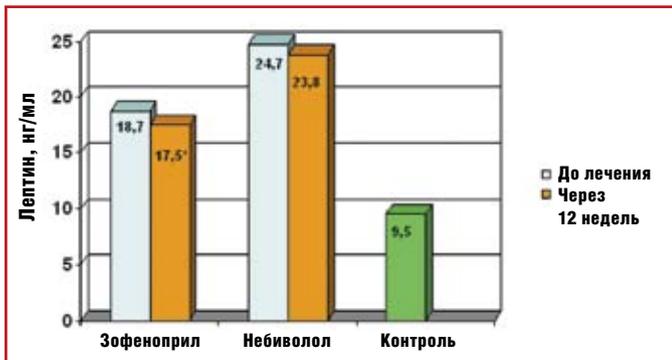


Рис. 2. Влияние зофеноприла и небиволола на уровень лептина у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом и небивололом (* $p < 0,05$)

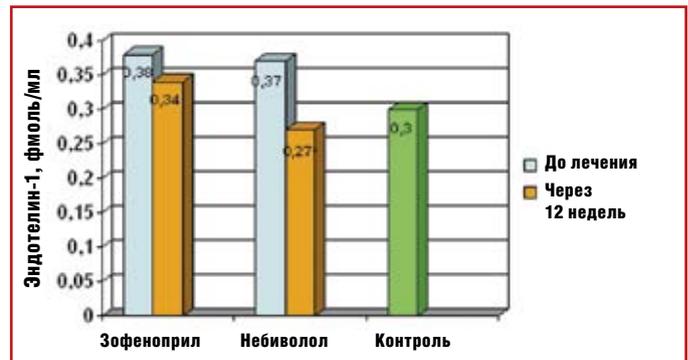


Рис. 3. Влияние зофеноприла и небиволола на уровень эндотелина-1 у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом и небивололом (* $p < 0,05$)

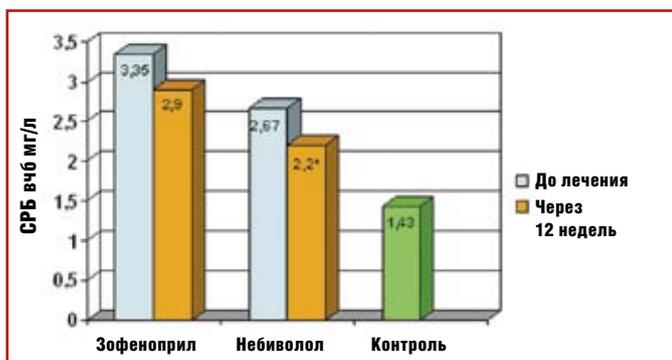


Рис. 4. Динамика экспрессии маркеров воспаления — уровень СРБ у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом и небивололом (* $p < 0,05$)

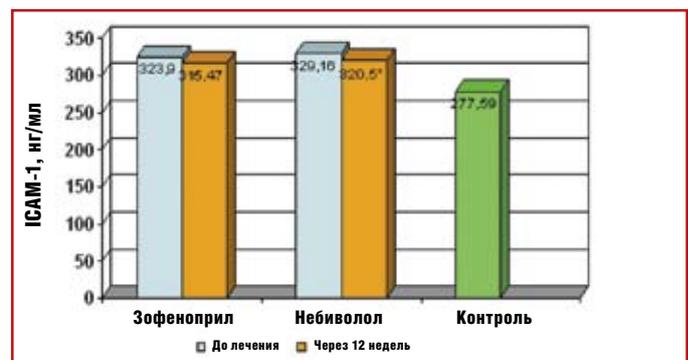


Рис. 5. Динамика экспрессии эндотелия молекулы межклеточной адгезии (ICAM) у больных АГ с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом и небивололом (* $p < 0,05$)

и благоприятном метаболическом профиле зофеноприла и небиволола. Так, по результатам перорального теста толерантности к глюкозе отмечена тенденция к уменьшению доли больных с нарушенной толерантностью к глюкозе в обеих группах (50% исходно и 48,3% через 12 недель в группе зофеноприла; 44,8% исходно и 30,7% через 12 недель в группе небиволола). Не выявлено достоверной динамики показателей липидного обмена, уровня калия и креатинина сыворотки крови.

Ни один больной не выбыл из исследования в обеих группах из-за побочных эффектов.

У больных АГ с МС исходный уровень лептина составил 20,3 (13,4; 38,4) нг/мл и статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе контроля — 9,5 (3,2; 22,3) нг/мл ($p = 0,003$). Концентрация адипонектина составила 9,0 (5,9; 12,2) мкг/мл, что ниже аналогичного показателя в группе контроля 12,6 (6,5; 20,9) мкг/мл ($p = 0,08$). Исходный уровень эндотелина-1 составил 0,38 (0,25; 0,89) фмоль/мл, что превышает нормальные показатели — 0,26 фмоль/мл ($p = 0,001$) и данные, полученные в группе контро-

ля, — 0,30 (0,25; 0,59) фмоль/мл ($p = 0,044$). Исходный уровень ICAM-1 составил 323,69,0 (236,76; 585,45) нг/мл, что было достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля — 277,59 (218,51; 288,33) нг/мл ($p = 0,03$). Концентрация высокочувствительного СРБ составила 3,1 (1,6; 6,2) мг/л, что было достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля 1,43 (0,22; 2,6) мг/л ($p = 0,001$).

Под влиянием зофеноприла выявлено достоверное снижение уровня лептина с 18,7 (12,8; 34,0) до 17,5 (12,5; 30,6) нг/мл ($p = 0,001$). При этом значимое снижение отмечено в подгруппе женщин без нарушений углеводного обмена (22,1 (19,2; 31,3) нг/мл до лечения и 18,6 (15,3; 29,3) нг/мл через 12 недель ($p = 0,05$)). Под влиянием небиволола активность лептина имела тенденцию к снижению (24,7 (14,3; 47,1) исходно и 23,8 (13,6; 40,3) нг/мл через 12 недель, $p = 0,34$) (рис. 2).

При лечении зофеноприлом выявлена тенденция к повышению уровня адипонектина с 10,4 (7,5; 14,1) до 13,6 (6,5; 17,7) мкг/мл ($p = 0,12$). Значимое повышение уровня адипонектина отмечено у женщин (12,2 (9,7; 15,2) до лечения

и 13,9 (11,5; 16,9) мкг/мл через 12 недель, $p = 0,03$). Динамика активности у мужчин не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к повышению его уровня (8,9 (7,4; 13,3) до и 10,6 (6,3; 18,0) мкг/мл после терапии, $p = 0,73$). Концентрация адипонектина в группе больных, получавших терапию небивололом, имела тенденцию к снижению, при этом статистическая значимость выявлена в подгруппе мужчин (6,2 (5,3; 9,6) исходно и 4,8 (5,3; 9,6) мкг/мл через 12 недель, $p = 0,001$).

Отмечено снижение активности эндотелина-1 под влиянием зофеноприла с 0,38 (0,25; 1,03) до 0,34 (0,14; 0,88) фмоль/мл и небиволола с 0,37 (0,25; 0,89) до 0,27 (0,18; 0,83) фмоль/мл ($p = 0,001$) (рис. 3).

Таким образом, по влиянию на уровень эндотелина-1 бета1-адреноблокатор небиволол превосходил ингибитор АПФ зофеноприл: снижение концентрации эндотелина-1 составило $\Delta = -0,1$ и $-0,04$ фмоль/мл соответственно ($p < 0,05$). Эти данные имеют важное практическое значение и свидетельствуют о том, что бета1-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами не только не ухудшает функцию эндотелия, но и превосходит препа-

рат из группы ингибиторов АПФ, которые признаны лекарственными средствами с наибольшим влиянием на эндотелиальную дисфункцию.

В группе больных, достигших целевого уровня АД, выявлена положительная динамика активности изученных адипокинов под влиянием 12-недельной антигипертензивной терапии. Так, уровень лептина достоверно снизился с $30,6 \pm 3,6$ до $24,3 \pm 2,2$ нг/мл ($p = 0,047$), активность эндотелина-1 снизилась достоверно с $0,65 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$ фмоль/мл ($p = 0,001$). Статистически значимой динамики активности адипонектина не выявлено.

В группе больных, не достигших целевого уровня АД, также отмечалось снижение активности лептина, повышение активности адипонектина и снижение уровня вазоконстриктора эндотелина-1, что свидетельствует о наличии положительных метаболических эффектов изученных препаратов, независимо от степени снижения АД.

Отмечено снижение активности СРБ (высокочувствительного) под влиянием зофеноприла с 3,35 (2,25; 6,31) до 2,9 (1,34; 4,38) мг/л ($p = 0,05$) и небиволола с 2,67 (1,95; 3,89) до 2,2 (1,18; 4,13) мг/л ($p = 0,001$) (рис. 4).

На фоне лечения у больных АГ с метаболическим синдромом отмечено снижение показателя экспрессии эндотелия — ICAM (молекулы межклеточной адгезии) под влиянием зофеноприла с 323,9 (242,25; 512,31) до 315,47 (187,31; 424,38) нг/мл и небиволола с 329,16 (271,33; 413,71) до 320,5 (218,18; 314,13) нг/мл ($p = 0,001$) (рис. 5).

Заключение

Таким образом, назначение иАПФ зофеноприла и бета-адреноблокатора небиволола больным АГ в сочетании с МС является патогенетически обоснованным и оправданным, т. к. данные препараты способны целенаправленно воздействовать на активность адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции. ■

Литература

1. Никитин Ю. П., Казека Г. П., Симонова Г. И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001; 9: 37–40.
2. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6), приложение 2.

3. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (Прил. 2).
4. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Печенкина Е. А., Рымар О. Д., Никитин Ю. П. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена // Болезни сердца и сосудов. 2009, 2.
5. Токарева З. Н., Мамедов М. Н., Деев А. Д., Евдокимова А. А., Оганов Р. Т. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (1), 10–14.
6. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. 1998. Vol. 15. P. 539–553.
7. Alessi M. C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis // Thromb Haemost. 2008, Jun, 99 (6): 995–1000.
8. Canoy D., Boekholdt S. M., Wareham N. et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study // Circulation. 2007; 116: 2933–2943.
9. Chong A. A., Blann A. D., Lip G. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure // QJMed. 2003; 96 (4): 253–267.
10. Cuspidi C., Sala C., Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008, Jun, 6 (5): 731–743.
11. De Ferranti S. D., Osganian S. K. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Diab Vasc Dis Res. 2007, Dec, 4 (4): 285–296.
12. Despres J. P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008, Jun, 28 (6): 1039–1049.
13. Einhorn D., Reaven G. M., Cobin R. H. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome // Endocr Pract. 2003; 9: 237–252.
14. Ford E. S., Giles W. H., Mokdad A. H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults // Diabetes Care. 2004, Oct, 27 (10): 2444–2449.
15. Festa A. et al. Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // Circulation. 2000; 102: 42–47.
16. Fujimoto W. Y., Bergstrom R. W., Boyko E. J. et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study // Diabetes Care. 1999; 22: 1808–1812.
17. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance // Physiol Behav. 2008, May 23, 94 (2): 206–218.
18. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. 2005; 112 (17): 2735–2752.
19. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2007; 28: 1462–1536.
20. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C. X. et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, Nov, 27 (11): 2276–2283 [Medline].
21. Lakka H. M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // JAMA. 2002; 288: 2709–2716.
22. Lann D., LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome // Med Clin North Am. 2007, Nov, 91 (6): 1063–1077.
23. Mente A., Yusuf S. et al. For the INTERHEART Investigators Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction // J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 2390–2398.
24. Serne E. H., de Jongh R. T., Eringa E. C. et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome // Hypertension. 2007; 50 (1): 204–411.
25. Shichiri M. et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure // Hypertension. Vol 15, 493–496.
26. Springer T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm // Cell. 1994; 76: 301–314.
27. Trayhurn P., Wood I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity // Biochemical Society Transactions. 2005, 33, 1078–1081.
28. Trevisan M., Lui J., Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group // Am J Epidemiol. 1998, Nov, 15; 148 (10): 958–966.
29. Turkoglu C., Duman B. S., Gunay D., Cagatay P., Ozcan R., Buyukdevrim A. S. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature // Obes Surg. 2003, Oct, 13 (5): 699–705.
30. Wilson Peter et al. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2008; 1: 92–97.
31. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet. 2005; 366: 1640–1649.

Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение

Э. П. Яковенко*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Яковенко*, кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Иванов*, кандидат медицинских наук, доцент

Б. И. Обуховский**, кандидат медицинских наук

А. В. Ковтун**, кандидат медицинских наук

И. П. Солюнова*, кандидат медицинских наук

Л. П. Краснолобова*

*РГМУ им. Н. И. Пирогова,

**Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, метаболизм лекарств, биохимические пробы печени, иммуноопосредованная гепатотоксичность, Ny's Rule, эссенциальные фосфолипиды.

Гепатотоксичность является наиболее частым и опасным побочным эффектом лекарственной терапии. Для врача лекарственно индуцируемые поражения печени (ЛИПП) являются сложной клинической проблемой, в связи с тем что спектр клинико-морфологических вариантов чрезвычайно широк, диагноз ставится методом исключения и не разработаны четкие принципы терапии, за исключением отмены лекарственного препарата.

Истинная частота развития ЛИПП не известна, но предположительно она составляет 6–3,9 на 100 000 пациентов [1, 2]. Согласно мировой статистике в структуре острых и хронических заболеваний печени ЛИПП составляют от 0,7% до 20% [3]. В настоящее время в развитых странах прием лекарств является лидирующей причиной развития печеночной недостаточности, требующей пересадки печени [4]. Несмотря на то, что из-за токсичности многие лекарства были изъяты из употребления или имеют существенные ограничения к использованию, в современных литературных источниках описано более 1000 препаратов, вызывающих гепатотоксические реакции. При этом частота развития ЛИПП существенно возрастает, что связано с увеличением количества производимых лекарств, с одновремен-

ным приемом вступающих во взаимодействие нескольких препаратов, ростом популярности не прошедших клинической апробации «натуральных», растительных и других средств альтернативной терапии, включая пищевые добавки, многие из которых, несомненно, оказывают токсическое влияние на печень. В группу гепатотоксических препаратов, прием которых приводит к развитию ЛИПП более чем у 40% пациентов, входят антимикробные и противогрибковые средства, противосудорожные, нестероидные противовоспалительные препараты, анестетики, лекарственные средства, используемые в психиатрии [5].

Известно, что только печень выводит из организма все липофильные субстанции, включая лекарственные препараты, путем биотрансформации их в водорастворимые, которые экскретируются различными органами выделения. Фармакокинетика лекарства включает четыре этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскреция препарата или его метаболитов с мочой или желчью. Метаболизм лекарств в печеночной клетке является сложным и энергозатратным процессом. При поступлении препарата в гепатоцит в гладкой эндоплазматической сети с участием монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы ферментов цитохрома Р450 происходит его гидроксирование или окисление с образованием токсических метаболитов (первая фаза). Далее вклю-

чаются механизмы биотрансформации метаболитов, а именно, конъюгация их со многими эндогенными молекулами — глутатионом, глюкуронидами, сульфатами и др., направленные на снижение их токсичности (вторая фаза). Следующим этапом является активный трансцитозольный транспорт и экскреция образованных субстанций из печеночной клетки с участием белков-переносчиков, ферментов и помп, локализованных в цитоплазме, на базолатеральном и каналькулярном полюсе гепатоцита (третья фаза). Нарушение кинетики лекарственного средства на любом этапе его метаболизма может привести к развитию органических поражений и, в первую очередь, печени [6].

При метаболизме лекарств образуются гепатотоксические субстанции, как присущие данному препарату, так и идиосинкразического типа. В зависимости от действия данных токсинов на гепатоцит выделяются две группы патологических процессов: 1) иммунонезависимые токсические, обусловленные повреждающими эффектами лекарственных метаболитов, которые предсказуемы, дозозависимы и возникают в пределах нескольких дней от начала терапии; 2) иммуноопосредованные идиосинкразические, которые развиваются непредсказуемо в различные сроки (от недели до года и более) от начала приема лекарств в обычных терапевтических дозах. Большинство лекарственных средств вызывают идиосинкразические эффекты [7]. К предрасполагающим

Таблица 1

Основные патогенетические механизмы развития лекарственных поражений печени	
Механизм повреждения печени	Патологический процесс
1. Появление свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов	Некрозы гепатоцитов
2. Связывание метаболитов с белками гепатоцитов с появлением циркулирующих и фиксированных на мембранах гепатоцитов аутоантигенов, формированием иммунных комплексов «аутоантиген–аутоантитело». Развитие Т-клеточных опосредованных иммунологических реакций	Некрозы гепатоцитов, обусловленные аутоиммунными реакциями. Гранулемы печени
3. Индукция внутриклеточных ферментов с образованием избыточного количества токсических метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами	Доброкачественные опухоли печени (аденома, узловая регенераторная гиперплазия и др.)
4. Конкуренция лекарственного препарата с билирубином: а) за связь с сывороточным альбумином или с глюкуроновой кислотой в гепатоците; б) за место на внутриклеточном транспортном белке-переносчике компонентов желчи	Печеночно-клеточная дисфункция: а) желтухи с неконъюгированной гипербилирубинемией; б) желтухи с конъюгированной гипербилирубинемией (при отсутствии других признаков холестаза)
5. Нарушение продукции апопротеинов или блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов очень низкой плотности, обеспечивающих выведение триглицеридов из гепатоцита	Жировая болезнь печени (неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит)
6. Блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов желчи из гепатоцита и нарушение тока желчи по внутридольковым каналикулам	Внутридольковый холестаз (гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный)
7. Повреждение эпителия желчных протоков	Внутрипеченочный экстрадольбулярный (дуктулярный) холестаз
8. Индукция функции stellatных клеток: а) прямой эффект; б) опосредованный через некрозы гепатоцитов	Фиброз. Цирроз печени
9. Повреждение внутрипеченочного сосудистого русла (расширение синусоидов, образование аневризм, субэндотелиальный отек, обструкция синусоидов, портальных и печеночных венул, перисинусоидальный фиброз)	Пелиоз. Веноокклюзионная болезнь. Синдром Бадда–Киари, нецирротическая портальная гипертензия

факторам развития ЛИПП относят: наличие заболеваний печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности, снижение печеночного кровотока, женский пол, полипрагмазию (употребление одновременно трех и более препаратов, включая средства альтернативной медицины), пожилой возраст, ожирение, снижение массы тела, прием алкоголя, беременность [8]. Факторы риска развития токсических поражений печени подразделяются на две категории: генетические и связанные с воздействием внешней среды. Установлено, что печеночные клетки повреждаются не столько самим лекарством, сколько его метаболитами, образование и спектр которых генетически детерминированы. Генетическая вариабельность ферментов цитохрома P450 и приобретенный в результате действия факторов внешней среды полиморфизм состава и активности конъюгационных систем гепатоцита лежит в основе индивидуальной восприимчивости к токсическим и идиосинкратическим реакциям и объясняет тот факт, что определенный препарат у раз-

личных пациентов способен вызывать различные ЛИПП.

При ЛИПП в патологический процесс могут вовлекаться гепатоциты, холангициты, stellatные (клетки Ито) и эндотелиальные клетки, что лежит в основе формирования большого разнообразия клинико-морфологических вариантов данных заболеваний [8]. Основные патогенетические механизмы развития лекарственных поражений печени представлены в табл. 1.

При ЛИПП патология гепатоцитов проявляется в трех патоморфологических вариантах: некроз, жировая дистрофия и нарушение функции печеночной клетки при отсутствии ее структурных нарушений. Некрозы гепатоцитов могут быть связаны с прямым токсическим эффектом препарата или иммуноопосредованными. Прямое токсическое повреждение гепатоцитов обусловлено образованием с участием энзиматической системы цитохрома P450 большого количества токсических субстанций и высокореактивных молекул, усиливающих перекисное окисление

липидов (ПОЛ) в мембранах, сопровождающееся повышением их проницаемости, дисбалансом клеточных ионов, снижением уровня АТФ, нарушением жизненно важных функций и развитием некроза клеток. Данный механизм цитолиза гепатоцитов лежит в основе большинства острых и хронических лекарственных гепатитов, включая и стеатогепатиты.

Иммуноиндуцированная гепатотоксичность обусловлена способностью лекарственных метаболитов приобретать свойства гаптенов, связываться с протеинами гепатоцитов и выступать в качестве неоаутоантигенов, презентация которых на наружных клеточных мембранах активизирует Т-клетки и индуцирует продукцию аутоантител. Последние связываются с фиксированными на клеточных мембранах гепатоцитов аутоантигенами, и образованные иммунные комплексы являются пусковым механизмом аутоантителозависимых цитолитических и воспалительных реакций. Иммуноопосредованные острые гепатиты встречаются редко, однако они часто трансформируются в хронические гепатиты и цирроз печени.

В механизмах аккумуляции триглицеридов в гепатоците ведущая роль принадлежит повреждению митохондрий. Лекарства и его метаболиты могут ингибировать митохондриальную бета-окисление и/или дыхательные цепи с развитием оксидативного стресса и переводом процессов метаболизма клетки на анаэробный путь. При этом в условиях лактоацидоза и избыточного количества свободных радикалов нарушается синтез липопротеинов очень низкой плотности и происходит накопление в клетке триглицеридов. Клинически у больных формируется неалкогольная жировая болезнь печени с наличием при гистологическом исследовании микровезикулярной жировой дистрофии, включающая стеатоз (функциональные пробы печени не изменены) или стеатогепатит (повышение уровня аминотрансфераз, возможны и другие отклонения).

Лекарственные препараты и их метаболиты способны нарушать функции ферментов и транспортных белков без существенного органического повреждения гепатоцита. В результате формируется картина печеночно-клеточной дисфункции при отсутствии некрозов гепатоцитов и повреждений других структур печени. Типичными проявлениями данной патологии являются конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия или изолирован-

ная конъюгированная гипербилирубинемия, а также повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, обусловленное индукцией энзимов цитохрома P450, при отсутствии других изменений в функциональных пробах печени.

Блокада ферментов, участвующих в экскреции компонентов желчи, повреждение билиарного полюса гепатоцита, а также холангиоцитов внутри- и внедольковых желчных протоков метаболитами лекарств лежит в основе формирования холестаза. Внутрипеченочный холестаз подразделяется на интралобулярный (гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный) и экстралобулярный с поражением эпителия желчных протоков портальных трактов. Лекарственно-индуцированный холестаз может быть самостоятельным процессом или одним из синдромов других ЛИПП.

Прогрессирующий фиброз печени формируется или в результате раздражения стеллатных клеток лекарствами и их метаболитами, или вследствие некрозов гепатоцитов, что сопровождается накоплением компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и капилляризации синусоидов, с последующим формированием септального фиброза и цирроза печени.

Другие лекарственные поражения печени, включая поражения сосудов печени, гранулематозный гепатит, доброкачественные опухоли, встречаются редко, и механизмы их развития изучены недостаточно.

Диагноз ЛИПП ставится при наличии в анамнезе указаний на прием любого препарата или альтернативных средств, при исключении других причин и, в первую очередь, вирусных гепатитов (гепатит А, В, С, цитомегаловирусный, Эпштейна—Барр и др.), аутоиммунного гепатита, метаболических и холестатических заболеваний печени и билиарной системы. Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени учитываются следующие параметры [9]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции. Этиологическая связь считается: предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной — 90 дней и более.
2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата. Этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предпо-

ложительной — в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения печени.

3. Исключение других причин поражения печени.

4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата, если это допустимо.

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом препарата при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия.

Клинические проявления лекарственно-индуцированных заболеваний печени, как правило, неспецифичны и могут колебаться от отсутствия или наличия слабо выраженных симптомов, таких как тошнота, потеря аппетита, абдоминальный дискомфорт с незначительными нарушениями результатов лабораторных тестов, до выраженного цитолитического и холестатического синдромов с желтухой и даже развитием острой печеночной недостаточности с печеночной комой и летальным исходом. У ряда больных могут развиваться системные иммуноопосредованные гиперчувствительные реакции, когда наряду с вовлечением в процесс печени появляется лихорадка, сыпь, лимфоаденопатия, эозинофилия. Латентный период, от начала приема лекарств до проявления гепатотоксичности, зависит от механизма влияния лекарственного препарата на печень. При использовании гепатотоксичных дозозависимых препаратов патологические эффекты развиваются в пределах дней или недель от начала их приема. В то же время продолжительность латентного времени при использовании препаратов, оказывающих иммуноопосредованные эффекты, составляет недели и месяцы.

Большая роль в диагностике типа лекарственного поражения печени принадлежит оценке биохимических проб печени, с выделением синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Маркерами цитолиза гепатоцитов (активность процесса) является повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина, с преобладанием конъюгированных фракций. При этом выделяется: низкая активность с повышением уровня АЛТ, АСТ до двух норм и нормальным сывороточным билирубином; умеренная — с уровнем АЛТ, АСТ до пяти норм и нормальным сывороточным билирубином; высокая активность — с содержанием АЛТ, АСТ свыше пяти норм,

с повышенным или нормальным уровнем сывороточного билирубина.

Более 30 лет назад Нуман Zimmerman показал, что развитие желтухи при лекарственно-индуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода на 10%. С этого времени в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени был введен термин «Нy's Rule» или «Нy's law», который используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции (холестаза) или синдрома Жильбера [10].

В зависимости от ведущего механизма некроза гепатоцитов целесообразно выделять следующие патогенетические варианты цитолитического синдрома, которые учитываются при выборе тактики лечения ЛИПП:

- 1) некрозы гепатоцитов без холестаза и аутоиммунных нарушений, обусловленные усилением перекисного окисления липидов. Биохимические маркеры: повышение в сыворотке крови АЛТ, АСТ, с нормальным содержанием щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), гаммаглобулинов;
- 2) некрозы гепатоцитов с интралобулярным холестазом. Биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АС, ГГТП, возможно ЩФ, но не более двух норм;
- 3) некрозы гепатоцитов с экстралобулярным (дуктулярным) холестазом. Биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, а также ЩФ в два и более раз;
- 4) некрозы гепатоцитов аутоиммунного генеза. Биохимические маркеры: повышение уровня АЛТ, АСТ, гаммаглобулинов в полтора и более раз, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов.

Биохимическими маркерами синдрома холестаза являются повышение в сыворотке крови ГГТП, ЩФ и, в ряде случаев, общего билирубина с преобладанием конъюгированного. При интралобулярном холестазе отмечается или изолированное повышение уровня ГГТП (гепатоцеллюлярный холестаз), или повышение уровня ГГТП в сочетании с увеличением, не превышающим двукратный уровень, содержания ЩФ (каналикулярный холестаз). Для

Таблица 2

Морфологические варианты основных лекарственных поражений печени		
Тип поражения печени	Отличительные морфологические признаки	Лекарственные препараты, индуцирующие поражения печени
Гепатит острый и хронический	Некрозы гепатоцитов, интралобулярная и/или портальная инфильтрация	Иммуноопосредованные: аллопуринол, диклофенак, дигидралазин, галотан, метилдопа, миноциклин, пропилтиоурацил и др. Токсические: парацетамол, акарбоза, амидарон, диклофенак, изониазид, рифампицин, противовирусные препараты, статины, троглитазон, нестероидные противовоспалительные препараты и др.
Гранулематозный гепатит	Инфильтрация и гранулемы в портальных трактах печени	Фенилбутазон, сульфаниламиды, аллопуринол, хинидин
Стеатогепатит	Крупно- и мелковезикулярный стеатоз печени с некрозами гепатоцитов	Амидарон, тетрациклин, вальпроевая кислота, пергексиллин
Сосудистые повреждения печени	Обструкция печеночных венул. Аневризмоподобное расширение синусоидов, перисинусоидальный фиброз. Тромбоз и облитерация венозных сосудов	Цитостатики, азатиоприн, половые гормоны, витамин А
Опухоли	Обычно доброкачественные (аденомы, узлы регенерации)	Половые гормоны
Фиброз	Синусоидальный, перипортальный, септальный фиброз	Метотрексат, витамин А, винилхлорид, препараты мышьяка
Холестаз	Признаки интралобулярного холестаза: расширение каналикул, образование желчных тромбов, стаз желчи в гепатоцитах, перистая дегенерация гепатоцитов. Признаки экстралобулярного холестаза: пролиферация эпителия желчных протоков, облитерация желчных протоков с наличием или отсутствием портальной или перипортальной инфильтрации, формирование желчных тромбов в протоках	Иммуноопосредованный: ингибиторы АПФ, амитриптилин, амоксициллин + клавулоновая кислота, хлорпромазин, котримоксазол, эритромицины, сульфаниламиды, фенобарбитал, трициклические антидепрессанты, сулидак и др. Токсический: анаболические стероиды, эстрогены, азатиоприн

экстралобулярного (дуктулярного) холестаза характерно повышение уровня ГГТП и содержания ЩФ, превышающее норму в два и более раза.

Для синдрома иммунного воспаления характерно наряду с повышением уровня АЛТ и АСТ увеличение содержания гамма-глобулинов в полтора и более раз, а также ЦИК и иммуноглобулинов.

При наличии синдрома печеночно-клеточной недостаточности отмечается снижение протромбинового индекса или увеличение протромбинового времени и нередко — уровня альбуминов.

На основе анализа содержания в сыворотке крови АЛТ и ЩФ выделяются:

- 1) биохимическая модель гепатита: АЛТ ≥ 3 норм, АЛТ : ЩФ ≥ 5 ;
- 2) биохимическая модель холестаза: ЩФ ≥ 2 норм, АЛТ : ЩФ ≤ 2 ;
- 3) сочетанная модель гепатита и холестаза: АЛТ > 3 норм, ЩФ > 2 норм, АЛТ : ЩФ > 2 , но < 5 [9].

При морфологическом исследовании печени выявляется широкий спектр патологических процессов, которые представлены в табл. 2.

Лечение ЛИПП сводится к отмене всех лекарственных препаратов за исключением тех, которые нужны по жизненным показаниям. В качестве патогенетической терапии используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего механизма развития заболевания. Патологические процессы в печени, при которых используются гепатопротекторы:

Биологические функции эссенциальных фосфолипидов и механизм действия Эссенциале® форте Н при заболеваниях печени	
В неповрежденных гепатоцитах фосфатидилхолин:	<ol style="list-style-type: none"> 1) поддерживает текучесть мембран клеток; 2) обеспечивает гомеостаз мембранных и лизосомальных ферментных систем; 3) обеспечивает и поддерживает иммунологические реакции; 4) участвует в клеточной дифференцировке, пролиферации и регенерации тканей (в том числе и в процессах апоптоза); 5) участвует в формировании липопротеидных комплексов и в генерации патохимических реакций, возникающих при гипоксии клеток и тканей
В поврежденных гепатоцитах фосфатидилхолин (Эссенциале® форте Н) обеспечивает:	<ol style="list-style-type: none"> 1) восстановление и стабилизацию структуры мембран гепатоцитов и фосфолипидзависимых энзиматических систем; 2) связывание продуктов перекисного окисления липидов, выступая в качестве «ловушки для перекисей»; 3) антифибротический эффект (стимуляция фермента коллагеназы); 4) усиление дезинтоксикационной функции печени; 5) нормализацию метаболизма липидов (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) и белков; 6) улучшение реологических свойств крови

некрозы гепатоцитов, жировая инфильтрация гепатоцитов, холестаз интра- и экстралобулярный, фиброз.

Основные гепатопротекторы, используемые в лечении ЛИПП: урсодиолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов: альфа-липовая кислота, адеметионин. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикостероиды.

В терапии лекарственных поражений печени широкое распространение получили эссенциальные фосфолипиды [11],

биологическое значение и механизм действия которых представлены в табл. 3.

В поврежденных гепатоцитах фосфатидилхолин (Эссенциале® форте Н) обеспечивает:

Назначение Эссенциале® форте Н патогенетически обосновано, в первую очередь, пациентам с острыми и хроническими гепатитами, с жировой болезнью печени при отсутствии признаков холестаза и аутоиммунных нарушений, а также для профилактики ЛИПП при длительном использовании потенциально гепатотоксичных препаратов.

Примерные схемы терапии основных лекарственных поражений печени,

Патогенетическая терапия лекарственных поражений печени		
Ведущие патогенетические факторы	Отличительные признаки	Лечение
1. Острые и хронические гепатиты		
Увеличение ПОЛ, истощение запасов детоксицирующих веществ (глутатион и др.), образование промежуточных токсических веществ в гепатоците, повреждение клеточных мембран	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ не более пяти норм, ГГТП, нормальный уровень гаммаглобулинов	Исключить воздействие токсического агента. В течение 1–2 недель парентерально вводится Эссенциале® Н 5–10 мл, с последующим переходом на оральный прием Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 2–4 раза в день в течение 1–3 месяцев (до нормализации лабораторных тестов)
Включение аутоиммунных механизмов	Увеличение уровня сывороточных АЛТ, АСТ, гамма-глобулинов в 1,5 и более раз, иммуноглобулинов, ЦИК	Преднизолон (одна из схем) 1-я неделя — 30 мг/сут. 2-я неделя — 20 мг/сут. 3-я неделя — 10 мг/сут. 4-я неделя — 5 мг/сут. С 1-й недели назначается урсодеооксишелевая кислота 10–15 мг/кг/сут в течение 2 и более месяцев
Высокий уровень активности процесса без признаков аутоиммунити	Увеличение сывороточных АЛТ, АСТ в пять и более раз или наличие признаков Hy's Rule	Преднизолон с 60–30 мг с постепенным снижением дозы, продолжительность терапии до месяца + Гептрал 400–800 мг в/в (при существенном повышении ГГТП) или Эссенциале® Н 250–500 мг в/в № 10 с последующим переходом на Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 3 месяцев
2. Стеатоз, стеатогепатит		
Блокада синтеза транспортных белков, участвующих в выведении липидов из гепатоцитов. Блокада ферментов, участвующих в образовании липопротеидов очень низкой плотности. Уменьшение синтеза и запасов гликогена и макроэргических фосфорных соединений	Гепатомегалия, функциональные пробы не изменены или повышены уровни АЛТ, АСТ, ГГТП часто повышена	Белковая диета: 1,5 г/кг в сутки. В течение 10 дней парентеральное введение Эссенциале® Н 5–10 мл + витаминов — В ₁₂ 500–600 мкг; В ₁ , В ₆ , РР, С в общепринятых дозах. В последующем в течение 1–2 месяцев продолжить оральный прием Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2–4 раза в день до 3 месяцев. При высоком уровне ГГТП (3 и более нормы) препаратом первого выбора является S-адметионин
3. Холестаз		
Паренхиматозно-каналикулярный: снижение текучести базалатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов, ингибирование Na+ K+ АТФазы и др. мембранных переносчиков, нарушение целостности каналикул	Кожный зуд не выражен. Существенное повышение уровня ГГТП, умеренное — ЩФ (до 2 норм), реже — общего и конъюгированного билирубина	Гептрал 400–800 мг в сутки в/в 5–10 дней, далее по 400 мг 2 раза в день внутрь до нормализации биохимических показателей; или урсодеооксишелевая кислота 10–15 мг/кг/м.т. в сутки 2–3 месяца до нормализации биохимических показателей. Возможно сочетание данных препаратов
Дуктулярный: нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости, нарушение формирования мицелл желчи и изменение состава желчных кислот	Кожный зуд выражен. Существенное повышение ЩФ (> 3 норм) и ГГТП (> 4 норм)	Урсодеооксишелевая кислота 15–30 мг/кг в сутки до разрешения холестаза
4. Васкулярные поражения печени	Признаки портальной гипертензии без цирроза печени	Патогенетическая терапия не разработана
5. Доброкачественные опухоли печени	Отсутствие клинических проявлений. Ведущая роль в диагностике принадлежит УЗИ и компьютерной томографии	Патогенетическая терапия не разработана
6. Фиброз печени	Ведущая роль в диагностике принадлежит морфологическому исследованию	Эссенциале® форте Н 2 капсулы 2 раза в день до 6 месяцев

которые, согласно собственным данным, оказались достаточно эффективными, представлены в табл. 4.

Таким образом, проблема лекарственных поражений печени остается актуальной. Основным методом лечения данной патологии является отмена гепатотоксических препаратов. Для быстрого восстановления структуры и функций печени используются гепатопротективные средства, подбор которых основан на учете основных патогенетических механизмов развития и характера морфологических изменений в печени. ■

Литература

1. Ibanez L., Perez E., Vidal X., Laporte J. R. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated

to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs // *J Hepatol.* 2002; 37: 592–600.

2. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology.* 2002; 36: 451–455.
3. Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? // *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 558–562.
4. Russo M. W., Galanko J. A., Shrestha R. et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug-induced liver injury in the United States // *Liver Transplantation.* 2004; 10: 1018–1233.
5. Chalasani N., Fontana R. J., Bonkovsky H. L. et al. For the DILIN Study Group. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // *Gastroenterology.* 2008; 135: 1924–1934.

6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З. Т. Апросиной, Н. А. Мухина. М: Гэотар Медицина, 1999. С. 864.
7. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // *Clin Infect Dis.* 2004; 38 (Suppl 2): S. 44–48.
8. Weinstein W. M., Hawkey C. J., Bosch J. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Elsevier, 2005. 1191 p.
9. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting // *J Hepatol.* 1990; 11: 272–276.
10. Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology.* 2005; 42: 481–489.
11. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* Berlin Heidelberg New York Springer — Verlag, 2000. 825 p.

Эссенциале® форте Н



Реклама

- **Уникальная формула на основе натуральных компонентов.**
- **Восстанавливает структуру и функцию гепатоцитов.**
- **Обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойством.**
- **Оказывает антифибротический эффект.**

Естественное восстановление клеток печени

1. Мембраностабилизирующий эффект:

- 1) E. Kuntz, H.-D. Kuntz. //Hepatology. Principles and Practice. 3-d Edition, 2008.
- 2) E. Kuntz, The "essential" phospholipids in hepatology. Experimental and clinical experiences. // Progr. Hepatol. Pharmacol. 1995; 1:156-167
- 3) P.M.Kidd, Phosphatidylcholine: A Superior Protectant Against Liver Damage// "Alternative Medicine Review", 1996. Vol. 1, N4, p. 258-274

2. Антиоксидантный эффект

- 1) Aleinik S.I., Lieber C.S.: Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine//Alcohol Alcoholism 2003; 38:208-212

- 2) E. Baronna, G.A.Zeballos, et al.//Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyenylphosphatidylcholine.//Alcohol. Clin. Exp.Res. 2002; 26:883-889

3. Антифибротический эффект

- 1) Charles S. Lieber, David G. Weiss, et al.//Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenylphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease//Alcohol. Clin. Exp. Res., Vol 27, No11, 2003; pp 1765-1772.
- 2) Xiaoli Ma, Jingbo Zhao, Charles S. Lieber. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression// "Journal of Hepatology", 1996; 24; 604-613.

Рег. номер: П № 011496/01 от 31.03.2006. RU.PCH. 10.04.10

Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью

С. Н. Мехтиев*, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева**, кандидат медицинских наук, доцент

Р. Н. Богданов***

* СПбГМУ им. И. П. Павлова, ** СПбГМА им. И. И. Мечникова,

*** Больница Святой преподобномученицы Елизаветы, Санкт-Петербург

Ключевые слова: желчный пузырь, билиарный тракт, энтерогепатическая циркуляция, холецистит, Урсосан.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний человечества. Среди болезней органов пищеварения она занимает ведущее место, при этом в ее лечении участвуют не только гастроэнтерологи и терапевты, но и врачи других специальностей, в том числе хирурги.

Эпидемиологические исследования заболеваемости ЖКБ свидетельствуют о том, что количество больных в мире каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое. В целом в Европе и других регионах мира ЖКБ выявляется у 10–40% населения различного возраста. В нашей стране частота этого заболевания колеблется от 5% до 20%. На северо-западе России камни в желчном пузыре (ЖП) выявляются в среднем у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины [2, 3, 6, 11]. Значительная распространенность данной патологии связана с наличием большого количества факторов риска, приобретающих актуальное значение в последнее время. К наиболее важным из них относятся наследственная предрасположенность, аномалии развития билиарного тракта, неадекватное питание, применение лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина, никотиновая кислота), проявления метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет, дислипидемия), беременность, воспалительные заболевания кишечника, хронические запоры, гиподинамия и прочие.

Следует заметить, что патогенез камнеобразования до настоящего времени изучается, однако известно, что ключевое значение имеет нарушение механизмов энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) холестерина и желчных кислот. Причинами нарушения ЭГЦ являются:

- нарушение реологии желчи (перенасыщение ее холестерином с усилением его нуклеации и образованием кристаллов);
- нарушение оттока желчи, связанное с изменением моторики и проходимости ЖП, тонкой кишки, сфинктера Одди, сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков, сочетающееся с изменением перистальтики кишечной стенки;

- нарушение кишечного микробиоценоза, так как при изменении состава и уменьшении количества желчи в просвете кишечника происходит изменение бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бактерий в подвздошной кишке с последующей ранней деконъюгацией желчных кислот и формированием дуоденальной гипертензии;
- расстройство пищеварения и всасывания, так как на фоне дуоденальной гипертензии и повышения внутрипросветного давления в протоках происходит повреждение поджелудочной железы, с уменьшением оттока панкреатической липазы, что нарушает механизмы эмульгации жиров и активации цепи панкреатических ферментов, создавая предпосылки для билиарного панкреатита [3, 8, 11, 15].

Важным неблагоприятным прогностическим фактором ЖКБ является развитие серьезных осложнений, влияющих на течение заболевания. К ним относятся острый холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит и хронический панкреатит (ХП). Кроме этого, неадекватно выбранная тактика лечения пациента с ЖКБ нередко приводит к развитию послеоперационных осложнений, так называемого постхолецистэктомического синдрома, значимо ухудшающего качество жизни этих больных. Основной причиной указанных обстоятельств является отсутствие комплаенса между терапевтами и хирургами, при этом первые не имеют четкой тактики ведения пациентов с ЖКБ, а вторые заинтересованы в широком оперативном лечении всех пациентов данного профиля.

Несмотря на продолжительную историю этого заболевания, единственным общепринятым классификационным инструментом остается трехступенчатое подразделение ЖКБ на 1) физико-химическую стадию, 2) бессимптомное камненосительство и 3) стадию клинических симптомов и осложнений.

Данная классификация, разработанная при непосредственном участии хирургов, тем не менее, не отвечает на целый перечень практических вопросов, возникающих у терапевта при лечении пациентов указанного профиля, например:

- надо ли проводить медикаментозное лечение ЖКБ; если такая необходимость существует, то какими лекарствен-

Таблица 1

Международные рекомендации по отбору пациентов с холелитиазом для хирургического лечения

Клиническая ситуация	Основная характеристика	
	При обследовании обнаружено	Показания к операции
Нет симптомов	1. Только холелитиаз 2. Холелитиаз + ЖП	Нет (2 балла) +/- (3 балла)
Есть симптомы	1. Только холелитиаз 2. Холелитиаз + ЖП 3. Холелитиаз + ЖП + дилатация холедоха	+/- (3 балла) ++ (4 балла) +++ (5 баллов)
Печеночная колика: впервые возникшая рецидивирующая	1. Холелитиаз 2. Холелитиаз + ЖП 3. То же + дилатация холедоха	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
	1. Холелитиаз 2. Холелитиаз + ЖП 3. То же + общего желчного протока	+/- (4 балла) ++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Острый холелитиаз	1. Холелитиаз 2. Холелитиаз + любые другие	++ (5 баллов) +++ (6 баллов)
Острый панкреатит	1. Холелитиаз 2. Холелитиаз + любые другие	++ (6 баллов) +++ (7 баллов)
Рецидивирующий панкреатит	1. Холелитиаз 2. Холелитиаз + любые другие	++ (7 баллов) +++ (8 баллов)
Обтурационная желтуха	Любые камни	+++ (8 баллов)
<i>Примечание. Показания к хирургическому лечению определяются по сумме баллов: до 3 — показаний нет; от 3 до 5 — показания сомнительные (+/-); 5 баллов и выше — имеются показания (++, +++). Сумма баллов определяется путем прибавления к цифре из 1-й графы цифры из 2-й графы.</i>		

ными средствами и в условиях отделения какого профиля;

- каковы критерии эффективности и неэффективности медикаментозной терапии;
- каковы показания у конкретного пациента для оперативного лечения?
- следует ли наблюдать пациента после операции, у какого специалиста, как долго и какими лекарственными средствами проводить послеоперационное лечение.

То есть до настоящего времени общепринятая тактика наблюдения больных ЖКБ не разработана.

Как свидетельствует анализ литературы, единственным алгоритмом ведения пациентов с этой патологией являются международные рекомендации Euricterus по отбору пациентов с холелитиазом для хирургического лечения, принятые на съезде хирургов в 1997 году (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных следует, что существует большое количество больных ЖКБ, которым оперативное лечение не показано, но ни диагностическая, ни терапевтическая тактика у них не определена. Поэтому значимым для специалистов может явиться подробное выделение клинико-диагностических критериев, которые бы позволили подразделить всех пациентов с этой патологией на группы.

Для этого наиболее важными являются факторы, используемые в системе Euricterus для принятия решения к проведению оперативного лечения. К ним относятся:

- наличие клинической симптоматики (синдрома правого подреберья или билиарной боли, желчной колики);

- наличие сопутствующего ХП;
- сниженная сократительная функция ЖП;
- наличие осложнений.

Оценка особенностей клинической симптоматики у больных ЖКБ требует проведения дифференциальной диагностики между синдромом правого подреберья, вследствие функционального билиарного расстройства (ФБР), и желчной (печеночной) коликой, что нередко вызывает затруднения даже у квалифицированных специалистов. При этом правильная оценка клинической картины и в особенности учет количества колик в анамнезе во многом определяют тактику ведения пациента ЖКБ с последующим выбором направления на консервативную терапию, сфинктеропилллотомию или холецистэктомия.

Необходимо заметить, что эти клинические феномены имеют принципиально различные механизмы, так при ФБР боль является следствием нарушения сократительной функции (спазма или растяжения) сфинктера Одди или мышц ЖП, препятствующего нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку. Тогда как при желчной колике она возникает из-за механического раздражения камнем стенки ЖП, обструкции ЖП, вклинивания в шейку ЖП, в общий желчный, печеночный или пузырный проток. Следует, однако, подчеркнуть, что часть боли при колике связана с ФБР. Для проведения дифференциальной диагностики авторами предложен учет основных клинических признаков, представленный в табл. 2.

Оценив, таким образом, клиническую картину пациентов с ЖКБ, возможно их последующее подразделение на группы.

К 1-й группе больных ЖКБ следует отнести пациентов без активных жалоб и явных клинических симптомов. Диагностическими критериями при этом будут отсутствие билиарных болей, наличие билиарного сладжа (сгустков), выявляемое при УЗИ.

Ко 2-й группе относятся пациенты с билиарной болью (в эпигастральной области и/или в правом подреберье, характерной для функционального билиарного расстройства, и диспептическими проявлениями. Диагностическими критериями в этом случае являются наличие билиарных/панкреатических болей, отсутствие желчных колик, наличие билиарного сладжа или камней при УЗИ. Изредка возможно также транзиторное повышение активности трансаминаз и амилазы, связанное с приступом.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с ЖКБ и симптомами хронического панкреатита, которые, ввиду клинико-прогностических и, что наиболее важно, терапевтических особенностей, составляют 3-ю группу. К диагностическим критериям у этой категории больных относятся: наличие панкреатических болей, отсутствие желчных колик, присутствие признаков панкреатита, камней и/или билиарного сладжа при лучевых методах исследования (УЗИ, КТ, МРТ), возможно повышение активности липазы, амилазы, снижение эластазы-1 и наличие стеатореи.

Больные ЖКБ с симптомами одного и более приступов желчной колики, относящиеся к 4-й группе, являются уже пациентами с хирургической патологией. Диагностическими критериями в этом случае являются: наличие одной и более желчной колик, камни в ЖП, возможны транзиторная желтуха, повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, уровня билирубина, связанные с печеночной коликой. Следует подчеркнуть необходимость подробного выявления желчных

Дифференциальная характеристика боли при ФБР и желчной колике у больных ЖКБ		
Признак	Желчная колика	Боль при ФБР
Провокация	Пища, тряская езда	Может быть пища, стресс
Характер	Схваткообразный	Постоянный
Интенсивность	Высокая, нарастает	Умеренная
Локализация	Эпигастральная область и правое подреберье	Эпигастральная область и правое подреберье
Продолжительность	Любая, до 12 часов	Чаще 20–30 минут
Иррадиация	Правое плечо, лопатка и др.	Правое подреберье
Суточный ритм	Поздняя, ночная	Любая
Тошнота, рвота	Часто, без облегчения	Редко
Желтуха	Может быть	Нет
Лихорадка	Часто	Нет
Симптомы холецистита	Часто	Нет
Лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка	Часто	Нет
Повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)	Часто	Может быть
Повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ)	Часто	Может быть
Повышение билирубина	Может быть	Нет
УЗИ	Билиарная гипертензия, утолщение стенки ЖП, камень шейки	Снижение сократимости ЖП после еды, билиарный сладж
ЭндоУЗИ	+ камни протоков	Нет
МРХ (магнитно-резонансная холангиография)	+ камни протоков	Нет
ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холецисто-панкреатография)	Обтурация камнем	Замедление выведения контраста 45 мин, расширение холедоха до 12 мм
Проба с нитратами	Отрицательная	Положительная
Проба со спазмолитиками	Отрицательная	Положительная

колик в анамнезе, после манифестации которых могут проходить месяцы и даже годы.

После определения клинических групп направления терапии больных ЖКБ имеют как общий, так и индивидуальный, группоспецифический характер. К общим направлениям относятся подходы, которые способствуют улучшению процессов ЭГЦ и подавлению механизма камнеобразования в ЖП. Эти подходы включают:

- 1) воздействие на факторы риска и факторы рецидивирования заболевания;
- 2) улучшение реологических свойств желчи;
- 3) нормализацию моторики ЖП, тонкой кишки и восстановление проходимости сфинктера Одди, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков;
- 4) восстановление нормального состава кишечной микрофлоры;
- 5) нормализацию процессов пищеварения и всасывания с восстановлением функционирования поджелудочной железы.

Воздействие на факторы риска и факторы рецидивирования заболевания

Комплекс мероприятий, направленных на исключение факторов, способствующих камнеобразованию, включает отмену или коррекцию дозы литогенных препаратов (эстрогенов, цефалоспоринов третьего поколения, препаратов, влияющих на липидный спектр, соматостатина и др.), профилактики застойного ЖП, в том числе у беременных, лечение билиарного сладжа, коррекцию гормонального фона [1, 11, 13, 14].

Диета у пациентов с ЖКБ должна быть сбалансирована по содержанию белков (мясо, рыба, творог) и жиров, преимущественно растительных. Так, рациональный прием белка и жира повышает холатехолестериновый коэффициент и уменьшает литогенность желчи. Входящие в состав растительных масел полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена холестерина, восстановлению клеточных мембран, участвуют в синтезе простагландинов и нормализуют сократительную функцию ЖП. Профилактика избыточного сдвига pH в кислую сторону за счет ограничения мучных и крупяных изделий и назначения молочных продуктов (при их переносимости) также снижает опасность камнеобразования. Высококалорийная и богатая холестерином пища исключается. Соблюдение диеты способствует снижению вероятности спастического сокращения мышц ЖП и сфинктера Одди, которые могут вызвать миграцию камней, в том числе мелких (песка).

При наличии выраженного обострения ХП, в первые три дня пациенту назначается полный голод с употреблением воды. В последующем питание должно быть частым, дробным, с исключением жирных, жареных, кислых, острых продуктов и способствовать нормализации массы тела пациента [3, 4, 7, 9].

Улучшение реологических свойств желчи

На сегодняшний день единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, является урсодезоксихолиевая кислота. Наш собственный опыт лечения больных ЖКБ связан с препаратом Урсосан. В отношении определения показаний

к применению препаратов урсодезоксихолевой кислоты при ЖКБ важно учитывать достижение ремиссии панкреатита и отсутствие внепеченочного холестаза. Терапия этим лекарственным средством проводится до нормализации физико-химических и реологических свойств желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения дальнейшего камнеобразования и возможного растворения конкрементов. Также учитывается его дополнительное иммуномодулирующее и гепатопротективное действие. Урсосан назначается в дозе до 15 мг/кг массы тела, вся доза принимается однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя примерно 6–12 месяцев [12, 13]. При наличии болевого абдоминального и диспептического синдромов дозу следует титровать, начиная с минимальной 250 мг, через час после ужина, примерно на 7–14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразным является терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективного спазмолитика — Дюспаталина (мебеверина).

Нормализация моторики ЖП, тонкой кишки и восстановление проходимости сфинктера Одди, а также сфинктеров общего панкреатического и желчного протоков

Лечебное пособие включает мероприятия по коррекции оттока из протоковой системы поджелудочной железы и желчевыводящих путей с помощью эндоскопии (при наличии органических изменений — рубцового стеноза сфинктера Одди, кальцинатов и конкрементов в протоках) и/или с помо-

щью лекарственных препаратов. Средствами консервативной терапии при этом являются препараты, оказывающие спазмолитическое и эукинетическое действие.

Часто используемые неселективные спазмолитики (Но-шпа, Папаверин) являются препаратами, не имеющими дозозависимого эффекта, с низкой тропностью к желчевыводящей системе и протокам поджелудочной железы. Механизм действия данных лекарственных веществ в целом сводится к ингибированию фосфодиэстеразы или активации аденилатциклазы, блокаде аденозиновых рецепторов. Их недостатками являются существенные различия в индивидуальной эффективности, кроме того, отсутствует селективное действие на сфинктер Одди, имеют место нежелательные эффекты, обусловленные воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, мочевыводительной системы, желудочно-кишечного тракта [1, 3, 12].

Спазмолитическим действием также обладают холинолитики (Бускопан, Платифиллин, Метацин). Антихолинергические препараты, блокирующие мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней, реализуют свое действие благодаря блокаде кальциевых каналов, прекращению проникновения ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток и, как следствие, снятию мышечного спазма. Однако эффективность их сравнительно низка, а широкий спектр побочных действий (сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия, нарушение аккомодации и т.д.) ограничивают их применение у данной категории пациентов [1, 5, 9].

Отдельно в этом ряду стоит спазмолитик с нормализующим воздействием на тонус сфинктера Одди — Дюспаталин (мебеверин). Препарат имеет двойной, эукинетический механизм действия: снижение проницаемости

УРСОСАН
урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

Урсосан
урсодезоксихолевая кислота
50 капсул
1 капсула содержит
250 мг урсодезоксихолевой кислоты

PRO.MED.CS
Praha a.s. www.ursosan.ru

Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

Урсосан – это:

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

клеток гладкой мускулатуры для Na^+ , вызывающего антиспастический эффект и предотвращение развития гипотонии за счет уменьшения оттока K^+ из клетки. При этом Дюспаталин обладает тропностью к гладкой мускулатуре протоков поджелудочной железы и кишечника. Он устраняет функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, не вызывая при этом гипотонии и не действуя на холинергическую систему [1, 4]. Препарат обычно назначается 2 раза в день за 20 минут до еды, в дозе 400 мг/сут, курсом до 8 недель.

Восстановление нормального состава кишечной микрофлоры

Важным разделом в лечении ЖКБ выступает антибактериальная терапия. Вполне адекватным требованием является назначение антибиотиков в случаях обострения холецистита, а также при сопутствующих нарушениях кишечного микробиоценоза. Эмпирически используются производные 8-оксихинолина (ципрофлоксацин), создающие вторичную концентрацию в желчевыводящих путях, имипенем, цефуроксим, цефотаксим, Ампиокс, Сумамед, фторхинолоны в комбинации с метронидазолом. Ограничением для применения цефтриаксона является образование билиарного сладжа при его приеме. В то же время ряд антибактериальных препаратов (тетрациклин, рифампицин, изониазид, амфотерицин В) токсически действуют на ацинарные клетки поджелудочной железы.

Как правило, у всех больных ЖКБ, сочетающейся с ХП, выявляются различной степени выраженности нарушения кишечного микробиоценоза, существенно влияющие на течение заболевания, темпы регрессии болевого абдоминального и диспептического синдромов. Для его коррекции используется не всасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (Альфа-нормикс), который назначается 3 раза в день, в дозе 1200 мг/сут, курсом 7 дней.

Обязательным является сочетание этапа санации кишки с использованием пробиотиков (живые культуры симбионтных микроорганизмов) и пребиотиков (не содержащие живых микроорганизмов препараты, стимулирующие рост и активность симбионтной флоры кишечника). Доказанным пребиотическим действием обладает лактулоза (Дюфалак). Дюфалак является препаратом с наибольшим содержанием лактулозы и наименьшим количеством примесей. Он относится к синтетическим дисахаридам, основной механизм действия которых связан с их метаболизмом бактериями толстой кишки до короткоцепочечных жирных кислот, выполняющих важные физиологические функции — как локальные, в толстой кишке, так и системные, на уровне целостного организма. В клинических исследованиях доказано наличие у Дюфалака выраженных пребиотических свойств, реализующихся за счет бактериальной ферментации дисахаридов и усиленного роста бифидо- и лактобактерий, а также физиологического слабительного эффекта.

Нормализация процессов пищеварения и всасывания

Для этой цели применяются буферные антациды и полиферментные препараты. Показанием для назначения буферных антацидов (Маалокс, Фосфологель) у пациентов с ЖКБ является их способность:

- связывать органические кислоты;
- повышать интрадуоденальный уровень pH;

- связывать деконъюгированные желчные кислоты, что уменьшает секреторную диарею и их повреждающее действие на слизистую;
- уменьшать всасывание антибактериальных препаратов, что повышает их концентрацию в просвете кишки, усиливает антибактериальный эффект и уменьшает побочные действия.

Показаниями для полиферментных лекарственных средств являются:

- повреждение поджелудочной железы на фоне дуоденальной гипертензии, повышение внутрипросветного давления в протоках;
- нарушение эмульгации жиров;
- нарушение активирования цепи панкреатических протеолитических ферментов;
- нарушение времени контакта пищи с кишечной стенкой на фоне изменения перистальтики.

Для коррекции указанных изменений целесообразно использовать ферментные препараты с высоким содержанием липазы, устойчивые к действию соляной кислоты, пепсина, с оптимальным действием при pH 5–7, в виде минимикросфер с максимальной поверхностью соприкосновения с химусом типа Креон 10 000–25 000 ЕД.

С учетом изложенных подходов лечения ЖКБ на практике в конкретных группах предполагается их индивидуализация. Указанные схемы представлены в виде ступенчатой терапии, которая может проводиться как одновременно, так и последовательно, в зависимости от клинической ситуации.

1-я группа — больные ЖКБ без клинических симптомов

1-я ступень. Нормализация реологии желчи и профилактика камнеобразования: урсодеооксихолиевая кислота (Урсосан) 8–15 мг/кг однократно вечером до разрешения сладжа (3–6 месяцев).

2 ступень. Коррекция кишечного дисбиоза: Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс, с пребиотической целью.

Профилактика. 1–2 раза в год по 1–3 месяца поддерживающая терапия Урсосаном в дозе 4–6 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до завтрака и ужина — 4 недели.

2-я группа — больные ЖКБ с симптомами функционального билиарного/панкреатического расстройства или расстройства желчного пузыря

1-я ступень. Коррекция моторно-эвакуаторной функции и интрадуоденального pH:

- Дюспаталин 400 мг/сут в 2 приема за 20 мин до еды — 4 недели.
- Креон 10 000–25 000 Ед по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 4 недели.
- Антацидный препарат, через 40 минут после еды и на ночь, до 4 недель.

2-я ступень. Коррекция кишечного дисбиоза:

- Альфа-нормикс по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.
- Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс с пробиотиком.

3-я ступень. Нормализация реологии желчи и профилактика камнеобразования: Урсосан — прием с 250 мг/сут (4–6 мг/кг), далее еженедельное повышение дозы на 250 мг, до 15 мг/кг. Препарат принимается однократно вечером до разрешения сладжа (3–6 месяцев).

3-я группа — больные ЖКБ с симптомами ХП

Диета 1–3 дня голод, далее стол № 5П.

1-я ступень. Коррекция функции поджелудочной железы:

- Омепразол (Рабепразол) 20–40 мг/сут утром натощак и в 20 часов, 4–8 недель.
- Дюспаталин 400 мг/сут в 2 приема за 20 мин до еды — 8 недель.
- Креон 25 000–40 000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 8 недель.

2-я ступень. Коррекция кишечного дисбиоза:

- Альфа-нормикс по 400 мг 3 раза в день, 7 дней.
- Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс, с пробиотиком.

3-я ступень. Нормализация реологии желчи и профилактика камнеобразования: Урсосан — с 250 мг/сут (4–6 мг/кг) с последующим 7–14-дневным повышением дозы до 10–15 мг/кг массы тела, длительностью до 6–12 месяцев. В дальнейшем 2 раза в год по 3 месяца или постоянно поддерживающая терапия в дозе 4–6 мг/кг/сут в комбинации с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до завтрака и ужина первые 4 недели.

4-я группа — больные ЖКБ с симптомами одной и более приступов желчной колики

- Диета — голод, далее индивидуально.
- Госпитализация в хирургический стационар, где проводится совместное с гастроэнтерологом консервативное лечение. При купировании колики пациенты ведутся как 3-я группа. При неэффективности проводится лапароскопическая холецистэктомия. Выбор адекватного вида лечения ЖКБ во многом определяется взаимосогласованной тактикой терапевта (гастроэнтеролога), хирурга и пациента.

Показаниями к оперативному лечению в различных группах являются:

- в 4-й группе: неэффективность консервативной терапии, по неотложным показаниям;
- в 3-й группе: после проведения трех ступеней терапии в плановом порядке, при этом, как правило, оперативное лечение показано даже при маловыраженной клинической картине ХП как у пациентов с крупными (более 3 см) камнями, создающими опасность пролежней, так и мелкими (менее 5 мм) конкрементами, вследствие возможности их миграции. Следует учитывать, что удаление ЖП с конкрементами не устраняет полностью факторы, способствовавшие развитию и прогрессированию панкреатита. Так, на фоне нарушений желчеотделения, приводящих к нарушению переваривания и всасывания пищи (малассимиляции), вследствие, прежде всего, дефицита панкреатических ферментов (первичного, связанного с недостаточной выработкой, и вторичного, обусловленного их инактивацией), в последующем у больных, перенесших холецистэктомию, могут возникнуть выраженные нарушения пищеварения [2, 5, 10];
- во 2-й группе: при неэффективности консервативной холелитической терапии, в плановом порядке, возможно после сфинктеропапиллотомии.

Важной задачей лечения является терапевтическая подготовка пациентов ЖКБ к плановой операции, а также их медикаментозная реабилитация в послеоперационный период. В связи с наличием механизмов, нарушающих нормальное желчеотделение и пищеварение до и после хирургического вмешательства по поводу ЖКБ, должна проводиться терапия современными минимикросферическими полиферментными препаратами и спазмолитиками с эукинетическим эффектом. Кроме того, прием панкреатин и Дюспаталина в дооперационном периоде обусловлен необ-

Дюспаталин®



Точность действия против спазма и боли

- Устраняет боль при спазмах желчных путей*
- Обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди*
- Нормализует отток желчи*

* Ильченко А.А., РМЖ, Том 11, №4, 2003



119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10

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

реклама

 **Abbott**
A Promise for Life

ходимостью достижения полноценной клинической ремиссии ФБР и ХП. В этих же целях показано дополнительное назначение средств, корригирующих состояние кишечного микробиоценоза и препаратов урсодезоксихолиевой кислоты. Поэтому пациенты, которым планируется выполнить холецистэктомию, нуждаются в подготовительной (до операции) и дальнейшей (после операции) медикаментозной коррекции. По сути, вариант предоперационной подготовки включает те же принципы и препараты, которые используются в плановой терапии:

I ступень

- Диета.
- Полиферментный препарат (Креон 10 000–25 000 Ед) 4–8 недель.
- Секретолитики, антациды, 4–8 недель.
- Коррекция моторно-эвакуаторных нарушений (Дюспаталин 400 мг/сут) 4 недели.

II ступень

- Бактериальная деконтаминация, курс 5–14 дней (ципрофлоксацин, Альфа-нормикс).
- Пребиотическая терапия (Дюфалак 200–500 мл на курс).
- Пробиотическая терапия.

III ступень

- Воздействие на реологию желчи (Урсосан по 15 мг/кг 1 раз в день), если позволяет клиническая ситуация, курсом до 6 месяцев.

В послеоперационный период, с момента разрешения приема внутрь жидкости, параллельно назначаются:

- Дюспаталин 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды, 4 недели.
- Креон по 25 000–40 000 Ед, 3 раза в день во время еды 8 недель, затем по 1 капсуле в максимальный прием пищи 1 раз в день и по требованию — 4 недели.
- Секретолитик по показаниям.
- Поддерживающая терапия, включает:
- Урсосан по 4–10 мг/кг/сут, курсы 2 раза в год по 1–3 месяца.
- Дюспаталин по 400 мг/сут — 4 недели.
- Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс.

Диспансерное наблюдение за больными, перенесшими холецистэктомию, проводится в течение не менее 12 месяцев и направлено на профилактику и своевременную диагностику рецидивов ЖКБ и сопутствующих заболеваний органов панкреато-гепатодуоденальной системы. Диспансерное наблюдение должно включать регулярные осмотры терапевта и не менее 4 раз в год осмотр гастроэнтеролога с полугодовым контролем лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза), УЗИ органов брюшной полости. По показаниям возможно проведение фиброгастроэнтероуденоскопии (ФГДС), МРТ и т. д.

К сожалению, на сегодняшний день преимущество в ведении пациентов с ЖКБ отсутствует. Как правило, эти больные попадают в хирургические стационары без предварительного обследования и медикаментозной подготовки, что значительно увеличивает риск как операционных, так и послеоперационных осложнений. Первым в этом списке является формирование так называемого постхолецистэктомиического синдрома, представляющего вариант ФБР и обострение ХП. В особенности это касается пациентов, имеющих клиническую симптоматику до оперативного лечения.

Наш опыт наблюдения больных, прошедших специальную амбулаторную и/или стационарную подготовку

к операции, включающую ступенчатую терапию, позволил сделать заключение, что в том случае, когда пациент с ЖКБ не проходил предоперационной терапии, клиническая симптоматика после операции, как правило, усиливалась. Ухудшение состояния удлиняло послеоперационный период и требовало повторных обращений за медицинской помощью в ближайшие сроки после выписки пациента из хирургического отделения. В тех ситуациях, когда такая подготовка проводилась, послеоперационное течение было гладким, с минимальным количеством осложнений.

Таким образом, формирование подходов к лечению ЖКБ продолжает оставаться перспективным, при этом предложенный алгоритм (см. табл. «Алгоритм терапевтических мероприятий при желчнокаменной болезни (ЖКБ)» на стр. 56) позволяет произвести не только правильное распределение пациентов на клинические группы, но, с учетом раннего и взвешенного использования современных фармакотерапевтических средств, добиться эффективной профилактики и лечения заболевания, включающего полноценную реабилитацию после холецистэктомии. ■

Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2002. 416 с.
2. Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомиического синдрома // Consilium medicum, гастроэнтерология. 2004. Т. 6, № 2, с. 24–27.
3. Бурков С. Г., Гребенев А. Л. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, патогенез, клиника) // Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах. Под общей редакцией Ф. И. Комарова и А. Л. Гребенева. Т. 2. Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина, 1995, с. 417–441.
4. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 693 с.
5. Григорьев П. Я., Солуянова И. П., Яковенко А. В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий Врач. 2002, № 6, с. 26–32.
6. Лазебник Л. Б., Копанева М. И., Ежова Т. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) // Тер. архив. 2004, № 2, с. 83–87.
7. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 234 с.
8. МакНелли П. П. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ. М.—СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», 1998. 1023 с.
9. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Веди, 2003. 128 с.
10. Соколов В. И., Цыбырне К. А. Холепанкреатит. Кишинев: Штиинца, 1978. 234 с.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук.: Пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
12. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Хронические заболевания внепеченочных желчевыводящих путей. Диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2001. 31 с.
13. Яковенко Э. П. Внутрипеченочный холестаз — от патогенеза к лечению // Практикующий врач. 1998. № 2 (13), с. 20–24.
14. Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Berlin Heidelberg New York Springer Verlag, 2000. 825 p.
15. Rose S. (ed). Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Fence Greek Publishing, LLC, Madison, Connecticut, 1998. 475 p.

Возможности широкого клинического применения усиленной наружной контрпульсации

За последние несколько лет метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП) занял прочное место в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

УНКП — неинвазивный, безопасный и атравматичный метод, позволяющий достичь повышения давления перфузии в коронарных (церебральных, бедренных, мезентериальных, почечных и др.) артериях во время диастолы сердца и снизить сопротивление сердечному выбросу во время систолы. В современных системах УНКП с этой целью на ноги пациента накладываются манжеты, в которые во время диастолы сердца, с высокой скоростью, по нарастающей, от икры — к нижней части бедра, а затем — к верхней его части и ягодицам нагнетается воздух с субатмосферным давлением (200–280 мм рт. ст.), синхронно с сердечным ритмом.

Это приводит к ретроградному артериальному кровотоку и к увеличению диастолического давления в аорте, что в свою очередь ведет к увеличению коронарного перфузионного давления и усилению кровоснабжения миокарда (аналогичные эффекты наблюдаются в бассейнах сонных, мезентериальных, почечных артерий и т. д.). Также происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. Мгновенное выкачивание воздуха из манжет в начале сокращения желудочков понижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца. Увеличение давления перфузии в диастолу приводит к открытию и формированию коллатералей и усилению кровоснабжения органов и тканей. Этот эффект «терапевтического ангиогенеза» в большей степени доказан и изучен для бассейна коронарных артерий и для пациентов, страдающих ИБС и ХСН.

Начало развития теоретических предпосылок применения УНКП можно отнести к концу 1950-х годов. Наружная контрпульсация изучалась как средство вспомогательного кровообращения при кардиогенном шоке, являясь альтернативой внутриаортальной контрпульсации.

Использовать УНКП с целью лечения пациентов со стабильной стенокардией впервые предложил Банас в 1973 году. На фоне проводимого лечения у всех больных отмечалось уменьшение функционального класса стенокардии и снижение потребности в медикаментозной терапии. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность УНКП в лечении больных с ИБС, однако по причине громоздкости и крайне высокой цены оборудования для проведения контрпульсации вплоть до середины 1980-х годов она не имела широкого распространения.

Развитие электроники и синтетических материалов позволило модифицировать аппарат УНКП таким образом, что стало возможным выполнять последовательное сжатие артерий и вен нижних конечностей в самые малые отрезки времени, производя терапевтическое воздействие синхронно с работой сердца пациента; после чего процедура стала называться усиленной наружной контрпульсацией (enhanced external counterpulsation). Применение режима «секвенциальной» компрессии, в котором работают все современные системы УНКП, обеспечивает большее повышение диастолического давления в аорте и отчетливое снижение энергетических затрат миокарда в систолу. С начала 1990-х в США и КНР началось массовое применение УНКП.

Считается, что при проведении УНКП положительного эффекта удается достигнуть у 80–81% пациентов, страдающих ИБС.

К настоящему времени существуют убедительные доказательства положительного влияния УНКП как на систолическую, так и на диастолическую функцию левого желудочка.

Более детальный анализ результатов исследований эффективности УНКП у пациентов с ИБС дал основание предполагать, что метод может оказаться перспективным в комплексном лечении больных с нарушением функции ЛЖ. Результаты одного из первых клинических исследований на эту тему, проведенных американским врачом Озлемом Сораном и соавторами, подтвердили это предположение: УНКП может улучшить переносимость физической нагрузки, «качество жизни» и функциональный статус пациентов со стабиль-

ной сердечной недостаточностью II–III ФК (NYHA) независимо от ее этиологии, как кратковременно, так и на период до 6 месяцев.

Многоцентровое, рандомизированное, одиночное слепое, контролируемое, проспективное исследование PEECH (Prospective Evaluation of EECF in Congestive Heart Failure) продемонстрировало высокую эффективность и безопасность использования метода УНКП в комплексном лечении застойной ХСН. Основные выводы PEECH сводятся к следующему: УНКП на фоне оптимальной медикаментозной терапии увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает «качество жизни» и снижает функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), хорошо переносится больными ХСН и поэтому рекомендована к применению в комплексной терапии больных с компенсированной с помощью медикаментов ХСН II–III ФК (NYHA), как ишемической, так и некоронарогенной природы.

В настоящее время стало очевидным то, что одними из важнейших факторов терапевтического действия УНКП являются улучшение функции эндотелия и периферические сосудистые эффекты терапии. Последние научные работы свидетельствуют, что регулярное искусственное увеличение диастолического давления и непосредственное воздействие при этом на клетки эндотелия ведет к так называемому «эффекту сдвига» — высвобождению различных факторов роста и стимулированию ангиогенеза в сосудистом артериальном русле.

Долгосрочные наблюдения продемонстрировали также очевидную долгосрочность эффектов, наступивших у пациентов вследствие лечения УНКП (минимально — 1–2 года).

Экстраполирование положительных результатов, полученных при применении УНКП в кардиологии для лечения пациентов с ИБС и ХСН, позволило существенно расширить эффективную область применения метода: получены впечатляющие результаты у пациентов, перенесших ишемические инсульты, страдающих транзиторной ишемией головного мозга. Многообещающим является применение метода у пациентов, страдающих диабетической ангио- и полинейропатией.

Помимо описанных очень серьезных проблем, в область применения УНКП попали и некоторые другие, такие как реабилитация лиц, профессионально занимающихся спортом. Ведь УНКП со своим глобальным влиянием на сердце и сосуды, по сути, в данном случае является мощным нелекарственным допингом, к тому же Всемирное антидопинговое агентство запретов на контрпульсацию пока еще не ввело.

Основные работы по применению УНКП в спортивной медицине выполнены коллегами из КНР. Доказано, что регулярное применение УНКП способствует быстрому восстановлению спортсменов после соревнований и в целом является универсальным решением проблемы мышечной усталости и накопления в мышечной ткани соединений молочной кислоты.

Другая актуальная проблема в ракурсе УНКП — мужское репродуктивное здоровье. Положительные результаты УНКП здесь связаны с улучшением кровообращения в органах малого таза, мочеполовой системе мужчины. Очень неплохие результаты получены в лечении эректильной дисфункции собственно сосудистого и иного генеза. Исследование с вовлечением 120 мужчин, страдающих от рефрактерной стенокардии и эректильной дисфункции, выполненное Лоусоном и соавторами (2007), наряду с уже известной нам положительной динамикой сердечно-сосудистого статуса, продемонстрировало эффект УНКП в улучшении эректильной функции и приросте показателя общей удовлетворенности от сексуальной жизни по данным специального анкетирования.

Метод официально включен в Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии и стандарты Минздравсоцразвития РФ по лечению стенокардии и ХСН.

Мировой и наш собственный опыт говорят о высоком терапевтическом потенциале усиленной наружной контрпульсации.

И. В. Шашенков, врач-кардиолог клиники ОАО «Медицина»

Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника

М. Ф. Осипенко, доктор медицинских наук, профессор

С. И. Холин, кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Рыжичкина, кандидат медицинских наук, доцент

Новосибирский ГМУ, Новосибирск

Ключевые слова: абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, Бускопан, спазмолитики.

Серьезной проблемой внутренних болезней и гастроэнтерологии была и остается абдоминальная боль. Наибольшие сложности возникают при выявлении причин хронического болевого абдоминального синдрома. Понимание механизмов, лежащих в основе формирования болевого синдрома, отчасти может помочь в установлении его причины и выборе пути его купирования [2].

Появление боли связано с активацией ноцицепторов, расположенных в мышечной стенке полого органа, в капсулах паренхиматозных органов, в брыжейке и перитонеальной выстилке задней стенки брюшной полости, растяжением, напряжением стенки полого органа, мышечными сокращениями. Слизистая желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не имеет ноцицептивных рецепторов, поэтому ее повреждение не вызывает болевых ощущений. Воспаление, ишемия органов ЖКТ через выделение биологически активных субстанций (БАС): брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины и др. приводят к изменению порога чувствительности сенсорных рецепторов либо напрямую их активируют. Эти же процессы могут провоцировать или усугублять спазм гладкой мускулатуры кишечника, что в свою очередь вызывает раздражение ноцицепторов и ощущение боли. Сигналы от кишечника передаются по афферентным волокнам через спинальные ганглии, достигают передних отделов головного мозга, где в постцентральной извилине происходит осознание ощущения боли. Эфферентные волокна идут на периферию и вызывают сокращение и расслабление гладкой мускулатуры, вазодилатацию. Большое количество различных нейронов оказывает модулирующее влияние на восприятие боли и ответ на нее.

В целом выделяют четыре основных механизма формирования абдоминальной боли: висцеральная, париетальная, иррадиирующая и психогенная.

Одним из вариантов абдоминальной боли вследствие органических причин может быть париетальная боль, возникающая из-за вовлечения брюшины. Она в основном острая, четко локализована, сопровождается напряжением мышц брюшной стенки, усиливается при изменении положения тела, кашле.

Наиболее частым механизмом абдоминальной боли является висцеральная боль, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как орга-

нических, так и функциональных заболеваний. Боль обычно носит характер тупой, спастический, жгучий, не имеет четкой локализации. Она нередко сопровождается разнообразными вегетативными проявлениями: потливостью, беспокойством, тошнотой, рвотой, бледностью. Благодаря большому количеству синапсов между нейронами нередко возникает двойная иннервация, лежащая в основе иррадиирующего характера боли. Под последней понимают отражение болевых ощущений при интенсивном висцеральном импульсе в области зон повышенной кожной чувствительности, в месте проекции других органов, иннервируемых тем же сегментом спинного мозга, что и вовлеченный орган.

На начальных этапах органические заболевания (аппендицит, дивертикулярная болезнь и пр.) могут сопровождаться висцеральной болью, затем в случае присоединения воспаления брюшины — париетальной.

Психогенная боль возникает при отсутствии соматических причин и обусловлена дефицитом ингибирующих факторов и/или усилением нормальных входящих афферентных сигналов, вследствие поражения центральных контролирующих механизмов и/или снижения синтеза БАС. Боль постоянная, резко снижающая качество жизни, не связана с нарушением моторики, с приемом пищи, перистальтикой кишечника, дефекацией и другими физиологическими процессами.

При функциональных заболеваниях механизмы формирования боли различны и могут носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается с иррадиирующим и/или психогенным механизмами. В основном боли носят дневной характер, редко возникают во время сна [4].

В практике значительно больше вероятность органической причины, лежащей в основе висцеральной боли, при наличии симптомов «тревоги», к которым относятся: преимущественно ночной характер боли, будящий больного ото сна; дебют симптомов в возрасте после 50 лет; наличие онкологических заболеваний в семье; наличие лихорадки у пациента; немотивированная потеря массы тела; выявленные при непосредственном исследовании больного изменения (гепатомегалия, спленомегалия и т. д.); изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови; изменения, выявленные с помощью инструментальных исследований (камни в билиарном тракте, дивертикулы толстой кишки, расширенный общий желчный проток и т. д.).

Попытка дифференцировать абдоминальную боль, используя наименьшее количество нередко травматичных для пациента обследований, можно хорошо проиллюстрировать на синдроме раздраженного кишечника (СРК). Несмотря

на наличие в названии термина «синдром» — эта патология относится к самостоятельным нозологическим формам. Согласно определению World Gastroenterology Organization (WGO), СРК — функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциированы с дефекацией или изменением кишечного транзита [20]. Сопутствующими симптомами могут быть вздутие, урчание, нарушения расстройства дефекации. Для постановки данного диагноза согласно Римским критериям III боль должна носить рецидивирующий характер, присутствовать хотя бы три дня в месяц в течение последних трех месяцев или больше и сочетаться хотя бы с двумя из следующих трех признаков: изменяться после дефекации, ее возникновение должно ассоциироваться с изменением частоты или формы стула. Симптомы должны беспокоить пациента три последние месяца, а впервые возникнуть шесть и более месяцев назад [12]. Для СРК, как и для большинства других функциональных заболеваний ЖКТ, характерен повышенный уровень депрессии, тревоги, склонности к ипохондрии.

Абдоминальная боль при СРК присутствует обязательно, но в зависимости от преобладающих нарушений пассажа по кишечнику возможны следующие варианты: СРК с диареей (частота жидкого стула более 25% времени, а плотных каловых масс менее 25%, чаще у мужчин), СРК с запором (твердый стул более 25% времени и соответственно жидкий менее 25%, чаще страдают женщины), СРК смешанного или циклического характера (разжиженный и твердый кал более 25%) [12, 20]. Согласно рекомендациям WGO возможно подразделение на подгруппы в зависимости от того, какие именно симптомы доминируют: СРК с преобладанием нарушений пассажа по кишечнику, СРК с преобладанием боли, СРК с преобладанием вздутия. И, наконец, соответственно провоцирующему фактору, возможно подразделение патологии на СРК постинфекционный, СРК, индуцированный приемом пищи (или определенными пищевыми продуктами), СРК стресс-индуцируемая.

Алгоритм действий практического врача разработан WGO и опубликован в 2009 году (схема). При наличии типичных признаков у пациента в возрасте до 50 лет, отсутствии признаков тревоги, при низкой частоте паразитарных инфекций и целиакии в популяции и отсутствии диареи, при отсутствии изменений результатов обычных рутинных исследований (общий анализ крови) вероятность СРК у данного пациента настолько высока, что нет необходимости в проведении других обследований [20].

При наличии стойкого диарейного синдрома, высокой частоте целиакии или паразитарных заболеваний необходимо, соответственно, провести исследования на глютеносенситивную энтеропатию, анализ кала для выявления паразитарных заболеваний и колоноскопию (при хроническом диарейном синдроме). При отсутствии отклонений от нормальных показателей диагноз СРК будет наиболее вероятен.

Хронический абдоминальный болевой синдром с нарушениями транзита по ЖКТ, характерный для СРК, имеет

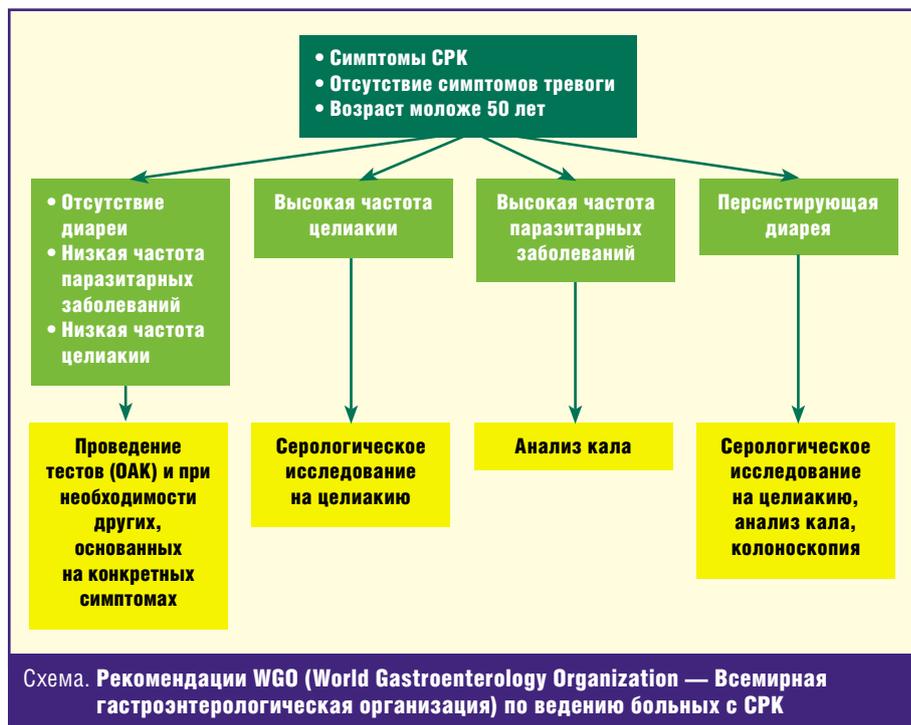


Схема. Рекомендации WGO (World Gastroenterology Organization — Всемирная гастроэнтерологическая организация) по ведению больных с СРК

сходство с симптомами, возникающими при энтеропатиях (глютеносенситивной, лактазной, паразитарной), колоректальном раке, микроскопическом, паразитарном колите, дивертикулите и некоторых гинекологических заболеваниях: эндометриозе, раке яичников. Связано это с единым висцеральным механизмом возникновения боли, к которому нередко присоединяется и иррадирующий ее генез, что еще больше затрудняет определение локализации патологического процесса [17].

Купирование хронической абдоминальной боли является серьезной самостоятельной проблемой, поскольку не только устранение, но даже попытка установить основную причину ее возникновения не всегда удается. Учитывая, что часто боль носит сочетанный характер, приходится в реальной практике нередко пользоваться комбинацией различных средств.

Одним из подходов к купированию висцеральной боли является снятие мышечного спазма, который является универсальным механизмом гладкой мускулатуры реагировать на любые патологические воздействия, что неизбежно приводит к возбуждению ноцицепторов, расположенных в мышечном слое ЖКТ [1–4, 18].

Группа спазмолитических препаратов многообразна и довольно разнородна с точки зрения механизма действия и точки приложения, поскольку богатый рецепторный аппарат принимает участие в сокращении мышечного волокна, а также сам этот процесс сложный и многокомпонентный. Так, препараты, подавляющие сокращение мышечного волокна, могут реализовывать свое действие следующим образом:

- блокировать передачу нервного импульса на мышечное волокно (М-холиноблокаторы — атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид (Бускопан));
- подавлять открытие Na^+ -каналов и поступление Na^+ в клетку (блокаторы натриевых каналов — мебеверин);
- подавлять открытие Ca^{2+} -каналов и поступление Ca^{2+} из внеклеточного пространства в цитоплазму и выход K^+ из клетки — начальный этап реполяризации (блокаторы кальциевых каналов — пинаверия бромид, отилония бромид);

- подавлять активность фосфодиэстеразы, распад цАМФ, тем самым блокируя энергетические процессы мышечной клетки (блокаторы фосфодиэстеразы — альверин, дротаверин и др.);
- воздействовать через серотонинергические рецепторы, нарушая регуляцию транспорта ионов;
- воздействовать на опиоидные рецепторы (тримебутин);
- воздействовать на оксидазы (нитроглицерин и нитросорбид).

Назначение каждого препарата должно быть обосновано с позиций эффективности и безопасности. Чем более селективен препарат, тем меньшее число системных побочных эффектов он имеет.

Из всех селективных спазмолитических препаратов дольше всего в Европе применяется антихолинэргическое четвертичное аммониевое соединение гиосцина бутилбромид (Бускопан). Впервые препарат был зарегистрирован в Германии в 1951 г., и в настоящее время он относится к одному из наиболее изученных в эксперименте и в клинике и селективных в отношении ЖКТ спазмолитических препаратов. Важнейшими фармакологическими свойствами гиосцина бутилбромида является его двойной расслабляющий эффект путем селективного связывания с мускариновыми рецепторами, расположенными на висцеральных гладких мышцах ЖКТ, и парасимпатический эффект блокирования нервных узлов через связывание с никотиновыми рецепторами, что обеспечивает избирательность подавления моторики ЖКТ. Гиосцина бутилбромид вследствие высокой аффинности к мускариновым и никотиновым рецепторам распределяется главным образом в мышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости. Поскольку препарат не переходит гематоэнцефалический барьер, частота системных антихолинэргических (атропиноподобных) побочных реакций при использовании гиосцина бутилбромида очень низкая и подобна плацебо. Поэтому целесообразность применения данного препарата очевидна и доказана для купирования боли висцерального компонента любого происхождения [1, 3, 18, 19].

Время наступления эффекта при приеме Бускопана внутрь составляет примерно 30 мин; продолжительность действия — 2–6 ч. После однократного применения гиосцина бутилбромида внутрь в дозах 20–400 мг средние пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 2 часа. Период полувыведения препарата после однократного применения внутрь в дозах 100–400 мг колеблется от 6,2 до 10,6 часа. Рекомендуемая доза при приеме внутрь: 10–20 мг 3–5 раз в день. Существует также лекарственная форма Бускопана в ректальных суппозиториях.

Опубликованное в 2006 г. сравнительное плацебо- и парацетамол-контролируемое исследование эффективности и переносимости гиосцина бутилбромида при лечении рецидивирующих спастических болей в животе, проведенное на базе 163 клинических центров под руководством таких известных гастроэнтерологов, как С. Мюллер-Лисснер и Г. Н. Титгат, включало 1935 пациентов. Оно показало высокую эффективность и безопасность гиосцина бутилбромида при рецидивирующих абдоминальных болях [14].

Доказательством спазмолитического эффекта гиосцина бутилбромида является улучшение результатов инструментального исследования кишки при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании, что продемонстрировано как увеличением просвета кишки, так и визуализацией полипов, дивертикулов, а также меньшей выраженностью болевых ощущений при проведении манипуляций [11, 15].

Примером эффективного купирования абдоминальной боли спазмолитиками является их применение при СРК [12].

Метаанализ, проведенный Т. Poynard с соавторами, продемонстрировал, что многие спазмолитические препараты по отдельности (мебеверин, циметропия бромид, тримебутин, отилония бромид, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид) и в целом вся группа спазмолитиков (OR 2,13; 95% ДИ 1,77–2,58) эффективнее, чем плацебо, в лечении боли при СРК [16]. Так, вероятность улучшения состояния при применении гиосцина бутилбромида в лечении СРК в 1,56 раза выше (95% ДИ 1,14–2,15), чем при плацебо. В ряде работ показано, что, помимо спазмолитического эффекта, хороший анальгетический эффект Бускопана может быть связан и со снижением порога висцеральной гиперчувствительности, играющей важную роль в патогенезе СРК [10].

Спазмолитиками с доказанной эффективностью в лечении СРК с точки зрения специальной American College Gastroenterology (ACG) являются гиосцина бутилбромид, циметропия бромид, пинаверия бромид и масло перечной мяты. Эти препараты могут купировать боль или дискомфорт при СРК [5].

Спазмолитики не только купируют боль, но также способствуют восстановлению пассажа содержимого и улучшению кровоснабжения стенки органа. Их назначение не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности и не затрудняет диагностику острой хирургической патологии.

Безусловно, важное место в купировании боли не только париетального генеза, но и висцерального и психогенного отводится анальгетикам. Всемирной Организацией Здравоохранения предложен следующий поэтапный подход к купированию боли: 1-я ступень — неопиоидные анальгетики, 2-я ступень — добавляются мягкие опиоиды, 3-я ступень — опиоидные анальгетики. Среди неопиоидных анальгетиков предпочтительнее назначать парацетамол из-за меньшего числа побочных эффектов на ЖКТ. В ряде исследований показан хороший эффект для купирования боли при комбинации спазмолитика гиосцина бутилбромида с анальгетиком парацетамолом [13].

Иногда приходится и при функциональных заболеваниях, в частности при СРК, применять прямые анальгетики. Назначения опиатов необходимо всячески избегать, так как при таких хронических состояниях высок риск развития привыкания и зависимости. Такие случаи описаны в литературе и носят название «*narcotic bowel syndrome*» (кишечный синдром, вызванный наркотическими препаратами). К критериям этого состояния относится хроническая или часто рецидивирующая прогрессирующая со временем боль, которую нельзя объяснить конкретной патологией, для купирования которой требуются большие дозы наркотических препаратов, которая нарастает при отмене опиатов и быстро купируется при их применении [8, 9].

Эффект антидепрессантов потенцировать и усиливать анальгетический эффект других препаратов хорошо известен и доказан. Принимая во внимание наличие психогенного механизма боли при функциональных заболеваниях, выявляемые клинически психоэмоциональные особенности больных (склонность к депрессиям, высокий уровень тревоги), понятен интерес к психотропным препаратам при СРК. Недавно опубликованный системный обзор хотя и указывает на дефекты некоторых дизайнов исследований, представил доказательства в поддержку использования антидепрессантов (как трициклических, так и селективных ингибиторов повторного захвата серотонина) при СРК (амитриптилин 10–75 мг/день на ночь; селектив-

ные ингибиторы повторного захвата серотонина: пароксетин, 10–60 мг/день, циталопрам, 5–20 мг/день) [6, 20].

Объяснение генеза симптомов и прежде всего абдоминальной боли с учетом уровня образования, социального статуса больного, установление доверительных сопереживающих отношений между врачом и пациентом приносит эффект в купировании симптомов [7].

Коррекцию питания с целью уменьшения боли и купирования других симптомов следует использовать с определенной осторожностью, чтобы не вызвать нутритивных проблем у пациента (дефицита микроэлементов, витаминов, других питательных ингредиентов).

Убедительной связи между абдоминальной болью и другими симптомами при СРК не существует. Применение средств, эффективных для купирования различных расстройств при СРК, не оказывало влияния на выраженность болевого синдрома. При наличии СРК с запорами применяются различные классы слабительных средств, клетчатка и другие объемформирующие препараты. Хорошая доказательная база существует в отношении осмотических слабительных (препаратов лактулозы, полиэтиленгликоля в индивидуальных дозировках). Для ускорения получения нормализующего эффекта на пассаж по ЖКТ при СРК с запорами короткими курсами можно назначать раздражающие слабительные (Дульколак и др.). Для лечения СРК с запорами женщинам возможно применение селективного активатора С-2 хлоридных рецепторов — лубипростона [6]. Есть данные о целесообразности применения пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 в целях ускорения транзита по кишечнику.

Основным препаратом для лечения СРК с диареей является лоперамид, требующий индивидуального подбора дозировки. При тяжелом диарейном синдроме у женщин в ряде стран зарегистрирован для применения антагонист серотонинергических рецепторов (5-НТЗ)-алосетрон [6, 20]. Для уменьшения газообразования применяют сорбенты и другие пеногасители, а также в некоторых рекомендациях назван антибиотик рифаксимин (по 400 мг 3 раза в день).

Некоторое влияние на улучшение общего состояния и уменьшение болевого синдрома продемонстрировали антагонист серотонинергических рецепторов (5-НТЗ)-алосетрон (при СРК с диарейным синдромом), селективный активатор С-2 хлоридных рецепторов — лубипростона (у женщин с запорами) и пробиотический штамм *Bifidobacterium infantis* 35624.

Для купирования боли и других симптомов при функциональной патологии, в частности при СРК, применяют разнообразные методы терапии, включая психологические: когнитивная/поведенческая терапия, релаксационные методы, гипноз. АСГ утверждает, что психологические методы терапии, включающие когнитивную терапию, динамическую психотерапию и гипнотерапию более эффективны в купировании общих симптомов СРК, чем стандартные методы лечения. Отношение к фитотерапии и акупунктуре в целом на сегодняшний день оптимистично сдержанное.

На течение любой патологии и особенно СРК во многом оказывают влияние как личностные особенности пациента (отношение к лечению, уровень тревоги и степень доверия/недоверия к медицинским манипуляциям, наличие хронических психотравмирующих ситуаций, индивидуальные эмоциональные особенности, а также психические заболевания), так и поведение медицинского персонала (способность установления контакта и доверительных отношений, возможность психологической поддержки пациента). Важным

Бускопан®

Останавливает спазмы, останавливает боль!



Бускопан® — ваш правильный и надежный выбор

- Быстрое устранение боли
- Направленное действие
- Натуральная основа



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Бускопан® — препарат выбора при болях и спазмах в области живота

www.buscopan.ru



Boehringer
Ingelheim
125 years more health

ООО «Берингер Ингельхайм»
123007, г. Москва, 3-й Хорошевский проезд, д. 3
тел.: (495) 411 78 01; факс: (495) 411 78 02

Реклама
Суппозитории ректальные П N014739/01 от 14.04.2009
Таблетки, покрытые оболочкой П N014893/01 от 04.08.2010

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ
ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ
Международная конференция
24–26 февраля
РУДН
StatusPraesens www.praesens.ru

МАРТ
XXXVII СЕССИЯ ЦНИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ
XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России
«Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения»
1–2 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Научное общество гастроэнтерологов России, ЦНИИГастроэнтерологии, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250 -25-06, (499) 251-41-50
www.infomedfarmdialog.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

III Научно-практическая конференция
10–11 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250 -25-06, (499) 251-41-50
www.infomedfarmdialog.ru

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

VI Московская городская конференция эндокринологов
15–16 марта
Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36/9
Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92, (499) 250 -25-06, (499) 251-41-50
www.infomedfarmdialog.ru

XVIII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»
22–24 марта
Москва, Центральный Дом Предпринимателя, ул. Покровка 47/24
Тел./факс : (495) 936-94-74, (495)487-46-81
www.gastroportal.ru

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ (XI ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

24 марта
Москва, РГМУ
Тел./факс : (495)434-61-65
www.pirogovka.rsmu.ru

III ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

28–30 марта
Гостиница «Рэдиссон САС Славянская», пл. Европы, 2
Тел.: (495) 672-11-36
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–16 апреля
Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

«ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ»

IV Международный медицинский форум/выставка
18–20 апреля
МВЦ «Крокус Экспо»
Минздравсоцразвития РФ, МВЦ «Крокус Экспо»
Тел./факс : (495) 983-06-70, (495)727-25-28
E-mail: lebedeva@crocus-off.ru, rodina@crocus-off.ru
www.crocus-expo.ru, www.iz-expo.ru

«ДИТЯ И МАМА 2011»

6-я специализированная выставка-форум
по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
20–22 апреля
Самара, ВЦ им. П. Алабина
RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07- Москва, (846)270-41-00 – Самара
E-mail: md@rte-expo.ru – Москва, md@expodom.ru – Самара
www.md.rte-expo.ru

МАЙ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2011»

13-ый Международный Славяно-Балтийский научный медицинский форум
18–20 мая
Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»
ООО «Гастро», ООО «Аванетик»
Тел.: (812)49944-40
E-mail: gastroforum@list.ru
www.gastroforum.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «Мероприятия»

реклама

моментом, всегда повышающим степень доверия пациента к доктору, является быстрое купирование болевого синдрома. Поэтому выбор препаратов должен быть сделан грамотно и своевременно. ■

Литература

1. Баранская Е. К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. 2005. № 14.
2. Вилей Дж. Оценка и значение боли в животе. Глава 1. В кн.: Дж. Хендерсон. Патофизиология органов пищеварения. СПб: Невский диалект, 1997. 275 с.
3. Ливзан М. А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии // Медицинский совет. 2010. № 3–4. С. 68–70.
4. Шулькева Ю. В., Ивашкин В. Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12–16.
5. Brandt L. J., Chey W. D., Foxx-Orenstein A. E., Schiller L. R., Schoenfeld P. S., Spiegel B. M., Talley N. J., Quigley E. M. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am J Gastroenterol. 2009, Jan; 104, Suppl 1: S1–35.
6. Camilleri M. Review article: new receptor targets for medical therapy in irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2010, Jan; 31 (1): 35–46.
7. Camilleri M. Evolving concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome: to treat the brain or the gut? // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009, Apr; 48, Suppl 2: S46–48.
8. Drossman D. A. Severe and refractory chronic abdominal pain // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, vol. 6, № 9, pp. 978–982.
9. Grunkemeier D. M. S., Cassara J. E., Dalton C. B., Drossman D. A. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology and management // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; № 5; 1126–1139.
10. Khalif I. L., Quigley E. M., Makarchuk P. A., Golovenko O. V., Podmarenkova L. F., Dzhanyayev Y. A. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics) // J Gastrointest Liver Dis. 2009, Mar; 18 (1): 17–22.
11. Lee J. M., Cheon J. H., Park J. J., Moon C. M., Kim E. S., Kim T. I., Kim W. H. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy // Hepatogastroenterology. 2010, Jan-Feb; 57 (97): 90–94.
12. Longstreth G., Thompson W., Chey W., Houghton L., Mearin F., Robin C. Spiller. Functional Bowel Disorders // Gastroenterology. 2006; 130: 1480–1491.
13. Mertz H. How effective are oral hyosine butylbromide and paracetamol for the relief of crampy abdominal pain? // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007, Jan; 4 (1): 10–11.
14. Mueller-Lissner S., Tytgat G. N., Paulo L. G., Quigley E. M., Bubeck J., Peil H., Schaefer E. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyosine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain // Aliment Pharmacol Ther. 2006, Jun 15; 23 (12): 1741–1748.
15. Misra S. P., Dwivedi M. Role of intravenously administered hyosine butyl bromide in retrograde terminal ileoscopy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // World J Gastroenterol. 2007, Mar 28; 13 (12): 1820–1823.
16. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 355–361.
17. Spiegel B., Bolus R., Harris L. A., Lucak S., Naliboff B., Esrailian E., Chey W. D., Lembo A., Karsan H., Tillisch K., Talley J., Mayer E., Chang L. Measuring irritable bowel syndrome patient-reported outcomes with an abdominal pain numeric rating scale // Aliment Pharmacol Ther. 2009, Dec 1; 30 (11–12): 1159–1170.
18. Tytgat G. N. Hyosine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. 2007; 67 (9): 1343–1357.
19. Tytgat G. N. Hyosine butylbromide — a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures // Curr Med Res Opin. 2008.
20. WGO Practice guideline — Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 2009.

Эффективное лечение острого геморроя

В основе развития геморроя лежит патология кавернозных сосудистых образований, заложенных в процессе нормального эмбриогенеза в подслизистом слое прямой кишки. Образование геморроидальных узлов из сосудистых сплетений происходит вследствие их воспаления, тромбоза и склерозирования, которые развиваются под влиянием ряда причин. Появление геморроя может произойти при очень выраженном повышении внутрибрюшного давления, нарушающем отток венозной крови из анарктальной зоны.

Основными проявлениями острого геморроя являются выраженный болевой синдром, тромбоз и воспаление геморроидальных узлов. Болевой синдром при геморрое связан с воспалительным процессом в тромбированном узле, в окружающих тканях или с возникновением анальной трещины. Чаще всего в основе механизма ее образования лежит спазм анального сфинктера. Острый процесс довольно часто сопровождается ущемлением тромбированного геморроидального узла.

Показанием для консервативного лечения являются начальные стадии хронического геморроя и острое течение заболевания. Задачи, которые должна решать медикаментозная терапия, следующие:

- устранение болевого синдрома;
- препятствование образованию геморроидального узла;
- ликвидация воспалительного процесса;
- профилактика рецидива воспаления.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появилось достаточное количество эффективных при лечении геморроя обезболивающих препаратов, но предпочтение должно отдаваться применению комбинированных препаратов, содержащих обезболивающие, тромболитические и противовоспалительные компоненты. В этой связи значительный интерес представляет изучение комбинированного препарата Гепазолон — ректальных свечей, с выраженным обезболивающим эффектом, в состав которых входят:

- Гепарин 120 МЕ;
- Преднизолон ацетат 1,7 мг;
- Лидокаина гидрохлорид 10 мг.

Гепарин препятствует образованию тромбов, предотвращает коагуляцию крови в геморроидальных узлах, обладает противоотечным действием, способствует регенерации соединительной ткани, ускоряет заживление и уменьшает число рецидивов заболевания.

Лидокаин обладает выраженным обезболивающим эффектом. Он является местным анестетиком без резорбтивного действия. Поэтому его применение показано при остром геморрое, осложненном воспалением, а также при выраженном болевом синдроме.

Преднизолон — синтетический глюкокортикостероид, гормон средней продолжительности действия, который при местном применении обладает выраженным противовоспалительным, противозудным, противоаллергическим и сосудосуживающим действием. Его эффекты способствуют устранению субъективных ощущений, сопутствующих воспалению (зуд, жжение, боль, ощущение влажности вследствие экзематозных изменений в анарктальной области).

Доказано, что комбинированным действием составных частей препарата достигается наилучший эффект, именно поэтому препарат Гепазолон показан при:

- наружном и внутреннем геморрое, в том числе остром;
- тромбозе геморроидальных вен перианальной области;
- свищах, экземах;
- зуде в области ануса, вызванном воспалением;
- анальных трещинах;
- подготовке к оперативному вмешательству в анарктальной зоне;
- в составе комплексной терапии тромбированного и оперированного геморроя.

Клинические исследования препарата Гепазолон доказали эффективность и безопасность применения препарата при лечении геморроя.

1. Исследовалась терапевтическая эффективность и безопасность препарата Гепазолон у пациентов с острым геморроем, осложненным тромбозом геморроидальных узлов.

2. Сравнивалась терапевтическая эффективность препарата Гепазолон с терапевтической эффективностью препарата Гепатромбин Г.

3. Оценивалась статистическая достоверность различий результатов применения препарата, полученных в основной и контрольной группах.

4. Изучалась переносимость и возможные побочные эффекты исследуемого препарата.

В открытое клиническое, контролируемое, сравнительное исследование было включено 60 пациентов — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, рандомизированных в основную (30 человек) и контрольную (30 человек) группы.

Пациенты основной группы принимали Гепазолон в виде ректальных свечей 2 раза в сутки после акта дефекации в течение 7 дней. Пациенты контрольной группы принимали Гепатромбин Г в виде ректальных свечей 2 раза в сутки также в течение 7 дней. Переносимость изучаемых препаратов оценивалась на основании субъективных жалоб пациентов и объективных данных, полученных в процессе лечения. Лечение пациентов дополнялось соблюдением гигиенического режима и регуляцией акта дефекации диетой. Учитывались динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных явлений. В процессе исследования пациентам основной и контрольной группы не назначались антикоагулянты и венотонические средства.

Проведенный анализ динамики основных клинических симптомов свидетельствует о том, что на фоне терапии Гепазолоном происходит статистически достоверное и значительное (от 60% до 87%) снижение выраженности основных клинических симптомов и практически их полная нормализация (90–97%) к 7-му дню терапии.

Промежуточная и окончательная оценка эффективности Гепатромбина Г и Гепазолон свидетельствует о высокой, примерно одинаковой эффективности препаратов.

За все время применения Гепазолон у пациентов не наблюдалось ни одного побочного эффекта.

Выводы

1. Препарат Гепазолон способствует купированию болевого синдрома, устраняет кровотечение из расширенных геморроидальных узлов при дефекации, уменьшает до полного исчезновения количество увеличенных тромбированных геморроидальных узлов, устраняет спазм ануса и нормализует микроциркуляцию в слизистой прямой кишки.
2. У больных с 1-й стадией геморроя клиническая картина нормализуется к 4-му дню лечения, а у больных с 2-й стадией — к 7-му дню применения Гепазолон.
3. Гепазолон при применении в течение 7 дней в рекомендованной дозировке не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится больными.
4. По срокам развития положительного лечебного эффекта и по эффективности у больных с геморроем 1–2 стадии Гепазолон сопоставим с Гепатромбином Г.

Заключение

Гепазолон — уникальный комбинированный отечественный препарат для лечения геморроя с выраженным обезболивающим эффектом, с доказанной эффективностью и безопасностью применения. Использование Гепазолон в течение 7 дней достоверно устраняет клинические проявления острого геморроя.



Пробиотики в питании: от рождения и старше

А. А. Плоскирева, кандидат медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор

ЦНИИ эпидемиологии, Москва

Ключевые слова: микрофлора, пробиотики, пробиотические продукты, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

В настоящее время в широких научных и медицинских кругах отмечается пристальное внимание к проблеме нарушений и способов их коррекции биоценозов различных биотопов организма человека и в первую очередь желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Микроорганизмы не только являются одним из важных компонентов биосферы, но и играют важную роль в организме человека. Они служат естественным барьером между тканями макроорганизма и внешней средой, заселяя все наружные поверхности и полости человека. В этой связи чрезвычайно актуальным является исследование свойств и эффектов продуктов функционального питания, содержащих живые микроорганизмы, на организм как здорового, так и больного человека, что позволит расширить их использование как в терапевтических, так и в профилактических целях.

Количество микроорганизмов в различных биотопах организма человека варьирует в широких пределах. Так, в ротовой полости в 1 грамме слюны содержится 10^6 – 10^9 КОЕ различных микроорганизмов, в желудке — менее 10^3 КОЕ, наибольшее число представителей микрофлоры как количественно (10^{10} – 10^{12} КОЕ), так и качественно представлено в толстом кишечнике. Это объясняет повышенный интерес к причинам нарушений и способам коррекции именно микрофлоры ЖКТ, а особенно толстого кишечника.

Первые представитель нормальной микрофлоры ЖКТ был выделен Tissier в 1899 году из кала здорового грудного ребенка, находившегося на грудном вскармливании [1]. В дальнейшем данная бактерия была классифицирована сначала как *Lactobacillus bifidus*, а потом выделена в отдельный вид бифидобактерий, в который вошли различные штаммы *Bifidobacterium infantis*, *B. longum*, *B. bifidum* и др. В процессе последующего изучения были выделены другие микроорганизмы — лактобактерии, эшерихии и другие.

Некоторые из колонизирующих пищеварительный тракт человека бактерий уникальны по своим свойствам и не встречаются больше нигде, что, по мнению диетолога Bruce German, является свидетельством совместной эволюции микро- и макроорганизмов [2].

Термин «пробиотик» впервые был использован учеными Lilly и Stillwell в 1965 году как противопоставление термину «антибиотик» и подразумевал субстанции, стимулирующие рост и развитие других микроорганизмов. В 1977 году Л. Ричардом и Р. Паркером этот термин был применен для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре [3]. В настоящее время общепринятым является определение ВОЗ/FAO: «Пробиотики — живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах оказывает оздоравливающий эффект на организм человека» [3, 4].

К пробиотикам относят микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры ЖКТ человека. К ним принадлежат различные виды лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. rhamnosus* GG), бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis*), а также термофильный стрептококк. Некоторые авторы считают сахаромидеты и некоторые штаммы сенной палочки — *Bacillus subtilis* также пробиотиками, хотя данные микроорганизмы и не являются компонентами нормальной микрофлоры, но оказывают положительное влияние на функции ЖКТ и рост индигенной кишечной микрофлоры.

Пробиотики в клинической практике часто подразделяют на следующие группы:

- препараты, содержащие живые микроорганизмы (монокультуры или их комплексы);
- препараты, содержащие структурные компоненты микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры или их метаболиты;
- препараты микробного или иного происхождения, стимулирующие рост и активность микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры;
- препараты, представляющие собой комплекс живых микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов в различных сочетаниях и соединениях, стимулирующих рост представителей нормальной микрофлоры;
- препараты на основе живых генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками;
- продукты функционального питания на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и других соединений микробного происхождения, способных поддерживать и восстанавливать здоровье через коррекцию микробной экологии организма хозяина [4].

Влияние микрофлоры на макроорганизм осуществляется по нескольким направлениям — это и создание колонизационной резистентности, подразумевающей конкурентное взаимодействие и подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; иммуномодулирующее действие; участие в обмене веществ; дезинтоксикация и другие эффекты [5, 6]. Воздействие, которое оказывают пробиотики на макроорганизм, сходно с таковым для компонентов нормальной микрофлоры.

Лекарственные формы пробиотиков широко используются в терапевтической практике. Основным показанием к их назначению является развитие острого нарушения биоценоза ЖКТ, например, связанного с острой кишечной инфекцией. Однако в последние годы на рынке все больше стало появляться продуктов питания, содержащих различные пробиотики. Объем производства таких пробиотических продуктов возрастает быстрыми темпами в большинстве стран мира, что ставит потребителей перед выбором, чему отдать предпочтение.

Многолетний положительный опыт использования пробиотиков в качестве лекарственных препаратов позволяет рассма-

тривать продукты питания, которые обладают доказанными пробиотическими свойствами, одним из наиболее перспективных подходов к поддержанию микроэкологии различных биотопов организма человека. «Функциональное питание» предусматривает систематическое употребление продуктов, оказывающих регулирующее воздействие и положительное влияние на одну или несколько функций организма человека, способствуя улучшению состояния здоровья и снижению риска возникновения различных заболеваний.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что рациональное питание с рождения во многом определяет здоровье человека в течение всей жизни. Оптимальным для детей первого года жизни, конечно, является материнское молоко, новые положительные свойства которого становятся известны по мере совершенствования научно-исследовательской базы. В этой связи особый интерес представляют собой исследования последних лет, доказывающие наличие живых бактерий пробиотиков в грудном молоке. Штаммы этих бактерий были идентифицированы, а их пробиотическая активность доказана. Научно-обоснованное присутствие пробиотиков в грудном молоке позволяет по-новому подойти к проблеме создания адаптированных продуктов для детского питания, обогащенных бактериями с доказанными пробиотическими свойствами [1, 7–9].

В 2010 году были опубликованы данные Cavalieri с соавт. по исследованию состава микробиоценоза ЖКТ у 30 здоровых, нормально развивающихся детей в возрасте от 1 до 6 лет в двух группах из Буркина-Фасо и Италии, отличающихся по характеру питания, последующего за грудным. Для оценки состояния микрофлоры использовали ДНК-секвенирование. Авторами было показано, что в период естественного вскармливания основные характеристики компонентов микрофлоры ЖКТ в сравниваемых группах были сопоставимы. Но когда дети начали получать твердую пищу, характерную для региона проживания, различия в микрофлоре стали выглядеть несколько иначе. По сравнению с европейскими детьми, бактерии, представленные в микрофлоре ЖКТ африканских детей были более разнообразными, что позволяет детям более быстро адаптироваться к различным диетам. Эти бактерии не только обладали выраженными пробиотическими свойствами, но также были уникальными штаммами бактерий, которые не были обнаружены у европейских детей. Для этих микроорганизмов были показаны выраженные противодиарейные и противовоспалительные свойства [10].

Данное исследование подчеркивает важность продолжения функционального питания на всех этапах жизни человека.

Современный подход к функциональному питанию должен носить ступенчатый характер и включать в себя следующие позиции:

- I. Естественное вскармливание детей первого года жизни.
- II. При отсутствии возможности питания грудным молоком — питание адаптированными продуктами с доказанными пробиотическими свойствами.
- III. Питание детей раннего возраста продуктами, содержащими пробиотики и предназначенными для детей соответствующего возраста.
- IV. Последующие формы функционального питания детей старшего возраста и взрослых.

Последнее требует достаточно широкого ассортимента данной продукции, подразумевающего предложение функционального питания не только в виде традиционных кефиров с живыми пробиотиками, но и йогуртов, творожков и других продуктов.

В настоящее время на рынке представлен широкий ассортимент пробиотических продуктов, которые могут быть пресными и кисломолочными, предназначенными как для детей, так и для взрос-

лых. Традиционно наиболее широко в нашей стране используются кисломолочные продукты — кефир, йогурт. Для сквашивания таких продуктов используются моновидовые или поливидовые закваски. Полезные свойства кисломолочных пробиотических продуктов обусловлены двунаправленным действием — свойствами пробиотиков и продуцируемой ими молочной кислоты. Основными свойствами кисломолочных продуктов являются общее биологическое действие на организм, влияние на микробиоценоз кишечника, воздействие на секреторную функцию пищеварительных желез и перистальтику кишечника и иммуномодулирующий эффект. Они повышают кислотность химуса, ингибируют рост патогенной, гнилостной и газообразующей флоры, стимулируют рост нормальной индигенной флоры, а также улучшают всасывание кальция, фосфора, магния и железа.

При разработке продуктов пробиотического действия используются различные виды микроорганизмов, к которым, как и к продуктам, созданным на их основе, предъявляются строгие требования безопасности, функциональной эффективности, технологичности.

Поскольку роль пробиотических продуктов в питании зависит от свойств входящих в их состав штаммов, и у потребителей, и у медиков должна быть информация о культурах, на основе которых продукты созданы.

Наиболее изученным пробиотиком в мире, используемым в производстве продуктов функционального питания, являются лактобактерии LGG, эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями. На данный момент в базе научной библиотеке PubMed («ПабМед») насчитывается 546 публикаций, связанных с LGG.

Впервые *L. rhamnosus* GG был выделен от взрослого человека в 1985 г., и с 1990 г. его активно используют в производстве пищевых продуктов. Штамм обладает большинством характеристик, присущих пробиотическому штамму, среди них — отличная выживаемость и транзитная колонизация ЖКТ, основой которых является способность к адгезии к интестинальной слизи и эпителиальным клеткам, что обеспечивает хорошую колонизационную резистентность. Успешное восстановление штамма из образцов фекалий открыло возможности для проведения исследований «доза—ответ» и определения эффективной дозировки с помощью пищевых продуктов. Эффективность использования данного штамма и пробиотических продуктов, его содержащих, в комплексной терапии и профилактике различных, в том числе инфекционных, заболеваний была неоднократно подтверждена в клинических исследованиях.

Для изучения эффективности *L. rhamnosus* GG в купировании острой диареи во всем мире было проведено восемь рандомизированных контролируемых испытаний, участниками которых стали 988 человек. Среди включенных в исследование пациентов преобладали дети, госпитализированные в стационар с ОКИ. Применение продуктов, содержащих *L. rhamnosus* GG (в дозе 10^{10} – 10^{11} КОЕ в день) в качестве компонентов комплексной терапии, существенно снизило продолжительность острой диареи в среднем с 3,5 до 2,5 дней, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [11, 12]. Одним из возможных механизмов данного эффекта является усиление специфического иммунного ответа, что проявляется значительным нарастанием уровня IgA-антител к ротавирусу в сыворотке у детей, получавших пробиотик, чем у не получавших его [13].

В обзорной статье Richard N. Fedorak и Karen L. Madsen (2004) приведены сравнительные данные о роли *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. reuteri* и *B. lactis* в терапии острой диареи. Ротавирусная инфекция, как причина острой диареи, была диагностирована в 66% случаев. Для купирования диарейно-

го синдрома наиболее эффективным оказалось назначение *L. rhamnosus* GG [14].

Среди других штаммов лактобактерий, эффективность которых также подтверждена в качественно спланированных клинических исследованиях, заслуживает внимания *L. casei* DN-114001 [15–17]. В исследовании Горелова А. В. с соавт. установлено, что включение пробиотического продукта, содержащего *L. casei* DN-114001, в комплексную терапию ОКИ у детей старше трех лет приводило к сокращению длительности лихорадки и диареи, продолжительности пребывания в стационаре, в сравнении с детьми, не получавшими пробиотик, а также способствовало восстановлению нормального уровня лактобактерий и бифидобактерий у 66,7% и 75,0% больных, имевших исходно сниженный их уровень.

Довольно часто в клинической практике приходится сталкиваться с постинфекционными нарушениями деятельности ЖКТ. В последние годы была убедительно показана ключевая роль острых кишечных инфекций в формировании синдрома раздраженного кишечника (СРК) — одной из наиболее распространенных гастроэнтерологических проблем [18]. Многие исследователи в качестве эффективных методов лечения СРК предлагают применение пробиотиков и регулярное употребление пробиотических продуктов. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что основные эффекты пробиотиков при СРК связаны с коррекцией: микробиологических нарушений кишечника, обеспечивающих нормализацию его перистальтики, висцеральной чувствительности и/или газообразования в кишечнике [19]; иммунологических сдвигов (в том числе нормализацию профиля провоспалительных цитокинов); минимальных воспалительных изменений, сопровождающихся мышечной дисфункцией и нарушением нейрорегуляции кишечника [20–23].

Отечественными пробиотическими продуктами с подтвержденной эффективностью при СРК является серия кисломолочных продуктов ТМ Био Баланс. С февраля по апрель 2009 года на базе Клиники лечебного питания НИИ питания РАМН были проведены клинические испытания питьевых йогурта и кефира Био Баланс, обогащенных пробиотиком *L. rhamnosus* GG [24, 25]. Включение в диетотерапию пациентов, страдающих СРК, продуктов Био Баланс способствовало выраженному уменьшению интенсивности гастроинтестинальных симптомов, увеличению частоты опорожнения кишки и снижению плотности стула, по сравнению с результатами в контрольной группе. На фоне употребления йогурта или кефира Био Баланс отмечено выраженное снижение показателей тяжести данного заболевания, а показатели качества жизни значительно улучшились и оказались несколько выше по сравнению с контрольной группой пациентов. Помимо этого у пациентов отмечались положительные изменения микробиоценоза кишечника, в частности увеличение числа лактобактерий и снижение количества дрожжеподобных грибов. Это позволяет рекомендовать данные пробиотические продукты, обогащенные *Lactobacillus* GG, для регулярного употребления лицами, страдающими СРК с запорами.

В заключение можно сказать, что продукты функционального питания прочно вошли в нашу жизнь. Положительные эффекты от их регулярного использования доказаны в многочисленных клинических исследованиях, что позволяет врачам рекомендовать их с целью оптимизации состава кишечной микрофлоры, повышения адаптационных возможностей иммунной системы и профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых. ■

Литература

1. Непребенко О. К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. Союз педиатров

России. 2007. Том 86, № 1. С. 80–87.

- Angela M. Zivkovic, J. Bruce German, Carlito B. Lebrilla, David A. Mills. Human milk glycomicrobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota // Colloquium of the National Academy of Sciences, Microbes and Health, held November 2–3, 2009.
- Salmine S., Isolauri E., Salmine E. Clinical use of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1996; 70: 347–345.
- Конь И. Я. Пробиотические и кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста // *Лечащий Врач*. 2007; 1.
- Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: Методическое пособие. М., 2000, 15.
- Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТЬ, 2001. 286 с.
- Martin R., Langa S., Riverego C. et al. // *J. Pediatr*. 2003. Vol. 143. P. 754–758.
- Heikkla M. P., Saris P. E. // *J. of Applied Microbiology*. 2003. Vol. 95. P. 471–478.
- Martin R., Olivares M., Marin M. et al. // *J. Human Lact*. 2005. Vol. 21. P. 8–17.
- Cavaliere D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. 107 (33): 14691–14696.
- Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus Casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children // *Pediatrics*. 1991; 88: 90–97.
- Seep E., Mikelsaar M., Salminen S. Effect of administration of *Lactobacillus casei* strain GG on the gastrointestinal microbiota of newborns // *Microbial Ecol Health Dis*. 1993; 6: 309–314.
- Kaila M., Isolauri E., Saxelin M. et al. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea // *Arch Dis Child*. 1995; 72: 51–53.
- Fedorak R. N., Madsen K. L. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders // *Curr Opin Gastroenterol*. 2004; 20: 146–155.
- Горелов А. В., Усенко Д. В., Елезова Л. И. и др. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 2 (4): 47–52.
- Pedone C. A., Bernabeu A. O., Postaire E. R. et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114001) on acute diarrhoea in children attending day care centres // *Int J Clin Prac*. 1999; 53 (3): 179–184.
- Pedone C. A., Arnaud C. C., Postaire E. R. et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea // *Int J Clin Prac*. 2000; 54 (9): 568–571.
- Парфенов А. И., Ручкина И. Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. В кн.: Лазебник Л. Б. (ред.). Избранные главы клинической гастроэнтерологии: Сборник трудов. М.: Анахарис; 2005. Разд. 3: Болезни кишечника. 277–279.
- Quigley E. M. The use of probiotics in functional bowel disease // *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34: 533–545.
- O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles // *Gastroenterology*. 2005; 128: 541–551.
- Bausserman M., Michail S. The use of *Lactobacillus* GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial // *J Pediatr*. 2005, Aug; 147 (2): 197–201.
- Amouretti M., Le Pen C., Gaudin A. F. et al. Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL) // *Gastroenterol Clin Biol*. 2006, Feb; 30 (2): 241–246.
- Andresen V., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches // *Drugs*. 2006; 66 (8): 1073–1088.
- Пилупенко В. И. Влияние кисломолочной продукции, обогащенной *Lactobacillus* GG, на моторную функцию кишечника пациентов с запорами // *Вопросы детской диетологии*. 2009; 7 (4): 68.
- Pilipenko V., Isakov V., Burlyayeva E. *Lactobacillus* GG improves symptoms and bowel function in patients with functional constipation. *Материалы UEGW*. Лондон. 2009.

Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения

Л. В. Винокурова, доктор медицинских наук

О. И. Березина

В. Н. Дроздов, доктор медицинских наук

А. В. Петраков

Т. В. Нилова

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Ключевые слова: оксид азота, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность.

Окислительный стресс является одним из основных механизмов развития воспаления поджелудочной железы (ПЖ) при хроническом панкреатите (ХП) вне зависимости от этиологии [3, 10]. Окислительный стресс — это состояние, при котором происходит активация свободнорадикальных процессов на фоне депрессии или недостаточности естественных антиоксидантных

систем. Поддерживать перекисное окисление липидов (ПОЛ) на определенном физиологическом уровне помогает система антиоксидантной защиты. В физиологических условиях существует определенное равновесие между этими системами. Снижение активности антиоксидантной защиты или ее несостоятельность способствует повышению активности ПОЛ, что в конечном итоге приводит к мембранопатологическим процессам [12, 19]. Целый ряд экспериментальных исследований свидетельствует о связи окислительного стресса с развитием фиброза в ПЖ [1, 6, 7]. Кроме того, при клиническом исследе-

Контактная информация об авторах для переписки: vinokurova52@mail.ru

Энтеросорбенты для быстрого и стойкого лечения рвоты и диареи при острых кишечных инфекциях любой этиологии

Фильтрум®-Сафари

все лучшее от Фильтрума®СТИ



ТЕПЕРЬ и в новой упаковке!

№10 и №50 №6 и №18

- Доказанная эффективность при ротавирусной инфекции
- Широкий спектр: острая вирусная и бактериальная кишечные инфекции
- Лечение и профилактика при синдроме «диарея путешественника»
- Отравления различной этиологии

ABBA PSC www.filtrum.ru
www.filtrum-safari.ru

Фильтрум®-Сафари: Рег.свид. № 77.99.23.3.У.3023.5.10 от 06.05.2010
Фильтрум®СТИ: Рег. уд. № P N001189/01

Таблица 1

Содержание метаболитов оксида азота, лейкоцитов и амилазы в крови у больных хроническим панкреатитом		
Группы	NO крови, мкмоль/л	p
Неосложненный (1-я группа)	149,07 ± 15,4	p = 0,003
Осложненный (2-я группа), в т. ч.	211,5 ± 17,7	p1 = 0,004 p2 = 0,042
• Кисты ПЖ	200,82 ± 21,8	p1 = 0,023
• Кальцинаты	175,98 ± 22	p1 = 0,002
• Панкреатическая гипертензия	196,74 ± 13,6	p1 = 0,015
• Псевдотуморозный	218,19 ± 22,8	p4 = 0,515 p1 = 0,005
После хирургического лечения ХП, в т. ч.	170,4 ± 15,6	p1 = 0,001 p3 = 0,268
• Дренирующие операции	169,14 ± 17,7	p1 = 0,003
• Резекционные операции	173,7 ± 13,2	p1 = 0,001
Панкреонекроз, за последние два года	145,71 ± 18,2	p1 = 0,008
Контроль	32,5 ± 0,51	

Примечание: p1 — сравнение выделенной группы с контролем; p2 — сравнение групп с осложнением и без осложнений; p3 — сравнение групп с осложненным течением и после хирургического лечения; p4 — сравнение групп оперированных больных с группой с панкреатической гипертензией.

Таблица 2

Таблица сопряженности уровня оксида азота с интенсивностью боли		
	Уровень NO более 120 мкмоль/л	Уровень NO равен или меньше 120 мкмоль/л
Боль выше 5 баллов	91	15
Боль до 5 баллов	3	20

Таблица 3

Таблица сопряженности уровня оксида азота с размерами головки ПЖ		
	Уровень NO более 120 мкмоль/л	Уровень NO равен или меньше 120 мкмоль/л
Головка ПЖ больше 31 мм	32	10
Головка ПЖ до 31 мм	45	16

довании у больных ХП выявлен дефицит антиоксидантов и повышение уровня продуктов ПОЛ в ткани ПЖ [4, 9].

При ХП ключевыми медиаторами запуска воспалительной реакции являются цитокины: IL-1 бета, TNF-альфа, IL-8 и др. Интрапанкреатическое повышение концентрации провоспалительных цитокинов и ростовых факторов способствует активизации окислительного стресса [8]. В том числе TNF-альфа повышает фагоцитарную активность моноцитов, нейтрофилов, их дегрануляцию, увеличивает активность циклооксигеназы с последующим внутриклеточным образованием свободных радикалов и оксида азота [16]. В физиологических условиях оксид азота на клеточном уровне принимает участие в стимуляции секреции ациноцитов ПЖ, выступает в роли физиологического регулятора [18, 11]. При воспалении оксид азота стимулирует вазодилатацию, локальное поражение паренхимы этого органа [21]. При остром панкреатите непосредственная деструкция ткани ПЖ осуществляется активными формами кислорода и оксида азота. Однако данные медиаторы можно рассматривать как третичные, так как их продукция находится под контролем провоспалительных цитокинов [15].

В настоящее время роль оксида азота, его взаимосвязь с показателями окислительного стресса при обострении ХП не совсем ясна и требует изучения.

Стандартная терапия ХП направлена на купирование боли, подавление воспаления ткани ПЖ, снижение интрапанкреатического давления, уменьшение и снятие интоксикации, купирование прогрессирования отечно-интерстициальной стадии панкреатита и создание функционального покоя ПЖ [14, 17, 23, 24].

В стандартную терапию ХП не всегда включаются лекарственные средства, восстанавливающие антиоксидантную активность и устраняющие гипоксию в ПЖ.

Целью исследования явилось сопоставление уровня оксида азота с клинико-лабораторными критериями обострения ХП и показателями окислительного стресса при ХП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 129 больных (96 (74,4 ± 3,8%) мужчин и 33 (25,58 ± 3,8%) женщин) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст 46,99 ± 9,17 года), страдающих ХП. Больные были распределены на группы с неосложненным течением — 36 (27,9 ± 3,9%), с осложненным течением ХП — 93 (72,1 ± 3,9%) больных. Группа с осложненным течением ХП была разделена на подгруппы с различными осложнениями ХП, а также была выделена группа больных, получивших хирургическое лечение по поводу осложнений ХП.

В исследовании достоверно больше ($\chi^2 = 63,5$, $p < 0,001$) больных с длительностью заболевания до 10 лет. При распределении больных по полу отмечено преобладание больных мужского пола ($\chi^2 = 59,6$, $p = 0,001$). Ведущей этиологической причиной заболевания было злоупотребление алкоголем ($\chi^2 = 99,23$, $p < 0,001$). У 72,1% больных ХП протекал с осложнениями.

Для оценки интенсивности болевого синдрома использовалась десятибалльная аналоговая шкала, предложенная Bonica J.J., 1990 г. [2].

Всем больным ХП в крови определялись метаболиты оксида азота по методу Метельской В.А. (2005). Содержание метаболитов оксида азота в крови здоровых людей составляло 32,5 ± 0,51 мкмоль/л [22].

У 60 больных ХП (16 женщин и 44 пациента мужского пола), средний возраст 47,2 ± 8,56 года, проведено исследование общей антиоксидантной активности (ААО), а также уровня малонового диальдегида (МДА), как показателя выраженности ПОЛ.

Определение общей антиоксидантной активности крови проводилось при помощи стандартного набора реактивов «Антиоксидантный статус» фирмы Randox. Среднее значение ААО в крови здоровых людей составляло 1,55 ± 0,13 ммоль/л. Определение МДА исследовалось по методу Андреевой Л.И. (1988). [13]. Среднее значение МДА в крови здоровых людей составляло 10,7 ± 0,8 нмоль/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Болевой синдром является одним из ведущих клинических симптомов обострения ХП. Из 129 обследованных больных обострение ХП у 89 (68,99%) характеризовалось усилением болевого синдрома, у оставшихся 40 (31%), ведущими жалобами были диспепсические расстройства: тошнота, метеоризм, кашицеобразный стул (от 3 до 5 раз в сутки). Интенсивность болевого синдрома, по 10-балльной аналоговой шкале, колебалась от 4,2 ± 0,3 балла у больных с неосложненным панкреатитом, до 7,9 ± 0,2 балла у больных с панкреатической гипертензией, у больных с кальцинозом ПЖ — 8,1 ± 0,3 балла.

Уровни общепринятых лабораторных показателей обострения панкреатита: лейкоцитов, СОЭ, амилазы (соответственно: 7,67 ± 2,28 × 10³/мм³, 16,81 ± 5,12 мм/ч, 76,69 ± 14,8 Ед/л) достоверно ($p > 0,05$) не отличались от нормы. Не выявле-

но зависимостей между интенсивностью болевого синдрома и уровнями выше отмеченных лабораторных показателей.

В связи с низкой чувствительностью лабораторных, функциональных тестов и инструментальных методов визуализации ПЖ, остается актуальным поиск новых критериев диагностики обострения ХП. Поэтому было проведено исследование оксида азота в крови, как дополнительного критерия обострения ХП.

При сравнении уровня оксида азота у больных ХП со значениями контроля, выявлено его достоверное повышение ($t = 9,34$, $p = 0,001$). При анализе уровня оксида азота в зависимости от возраста больных и длительности заболевания достоверных различий не получено. Средние значения оксида азота у мужчин составили $188,57 \pm 10,17$ мкмоль/л, что достоверно выше ($t = 2,2$, $p = 0,03$) средних значений оксида азота среди женщин — $147,45 \pm 11,38$ мкмоль/л.

Проведено исследование оксида азота в группах с осложненным и неосложненным течением ХП (табл. 1).

Содержание оксида азота в крови при неосложненном ХП было выше значений контроля ($p = 0,003$) и составило $149,07 \pm 15,4$ мкмоль/л. При наличии осложнений заболевания содержание метаболитов оксида азота увеличивалось до $211,5 \pm 17,7$ мкмоль/л, что достоверно выше как показателей контроля ($p = 0,004$), так и ХП с неосложненным течением ($p = 0,042$).

Больные осложненным ХП были разделены на группы с различными осложнениями. Была выделена группа больных, перенесших хирургическое лечение по поводу осложнений ХП. В указанных подгруппах при сравнении уровня оксида азота с группой контроля выявлялось достоверное его повышение ($p < 0,05$). Однако достоверных отличий в содержании оксида азота при различных вариантах осложненного течения ХП не отмечено.

Повышение уровня оксида азота не сопровождалось повышением уровней лейкоцитов и амилазы в крови. Поэтому проведена оценка взаимосвязи уровня оксида азота с клинико-инструментальными критериями обострения: болевым синдромом, увеличением головки ПЖ, расширением главного панкреатического протока (по данным УЗИ), диспепсическими расстройствами.

Выявлено повышение уровня оксида азота до $229,2 \pm 16,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$) при усилении интенсивности боли до 8 баллов и получена прямая корреляционная зависимость между этими критериями ($r = 0,69$, $p = 0,01$) (рис. 1 а, б).

Отмечено повышение уровня оксида азота до $211,3 \pm 29,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$) при увеличении размеров головки ПЖ более 35 мм, связанном с воспалением (размеры головки ПЖ уменьшались на фоне проведения терапии), и получена прямая корреляционная зависимость между уровнями оксида азота и размерами головки ПЖ ($r = 0,59$, $p = 0,04$) (рис. 2 а, б).

Не выявлено зависимостей между значениями оксида азота и шириной ГПП, а также с диспепсическими расстройствами у больных с ХП.

Таким образом, полученные взаимосвязи позволили предложить исследование оксида азота как критерия обострения ХП. За диагностический уровень оксида азота было принято его повышение выше 120 мкмоль/л. Ориентируясь на данные значения оксида азота, была рассчитана его диагностическая значимость. За контрольные критерии диагностики обострения ХП были приняты: усиление болевого синдрома более 5 баллов или увеличение размеров головки ПЖ более 31 мм. Для этого были составлены таблицы сопряженности 2×2 (табл. 2 и 3). Чувствительность и специфичность повышения оксида азота выше 120 мкмоль/л составили 97% и 57%

МИКРАЗИМ®

**В НУЖНОЕ ВРЕМЯ,
В НУЖНОМ МЕСТЕ**

- Максимально эффективен и физиологичен
- Легко дозируется
- Производится из высокотехнологичной немецкой субстанции
- Доступен по цене

**микрогранулированный
панкреатин в капсулах**

10 000 ЕД № 20 и 50
25 000 ЕД № 20 и 50

АВВА РУС
www.avva-rus.ru

Препарат можно назначать:

- ВСЕМ возрастным категориям пациентов, включая грудных детей и пожилых людей
- ВСЕМ, кто нуждается в качественном современном лечении за разумные деньги
- ВСЕМ льготным категориям пациентов (входит в программу ДЛО)



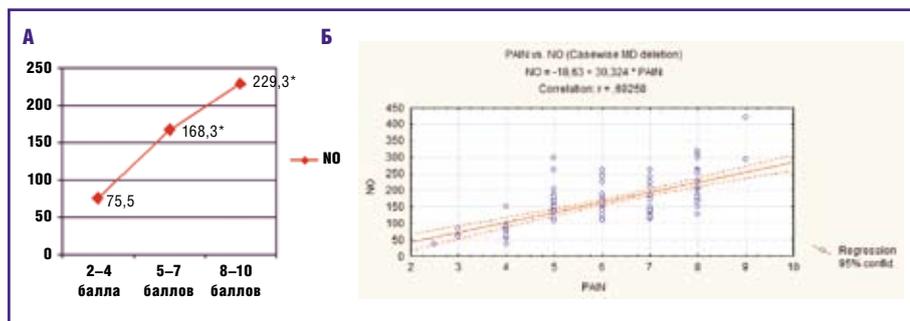


Рис. 1. Значения оксида азота при усилении интенсивности боли (А). Зависимость между интенсивностью боли и уровнем оксида азота (Б)

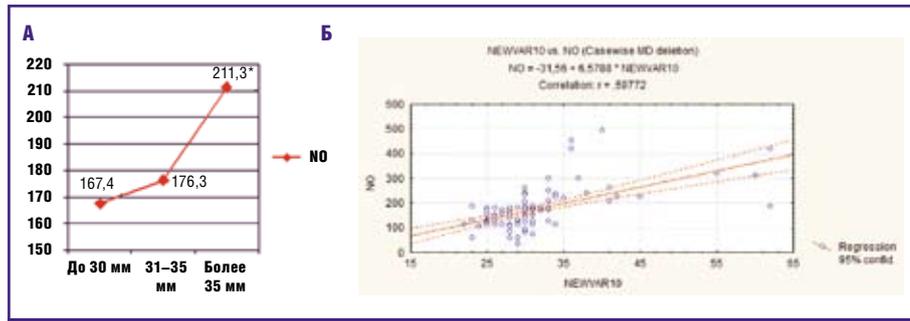


Рис. 2. Значения оксида азота при увеличении размеров головки ПЖ (А). Зависимость между размерами головки ПЖ и уровнем оксида азота (Б)

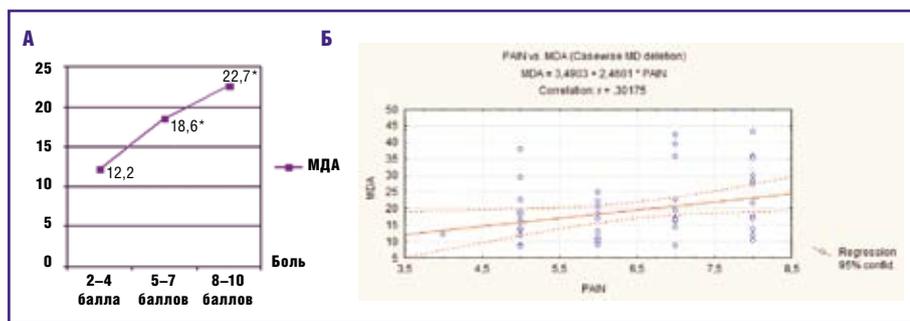


Рис. 3. Значения МДА при усилении интенсивности боли (А). Зависимость между интенсивностью боли и уровнем МДА (Б)

соответственно, при сравнении с болевым синдромом, и 42% и 62% соответственно, при сравнении с размерами головки ПЖ.

Одним из ведущих патогенетических механизмов, приводящих к воспалению ПЖ, независимо от этиологии, является окислительный стресс. Поэтому изучены показатели ААО и МДА (как конечного продукта ПОЛ) в крови. Средний уровень ААО при обострении ХП составил $1,61 \pm 0,13$ нмоль/л, что достоверно не отличалось от показателей контроля ($1,55 \pm 0,13$ нмоль/л), при этом среднее значение МДА соответствовало $18,88 \pm 1,25$ нмоль/мл, что достоверно выше значений контроля ($t = 2,58, p = 0,012$) и свидетельствует об активизации ПОЛ и накоплении МДА. Получена обратная корреляционная взаимосвязь между показателями ААО и МДА ($r = -0,54, p = 0,001$). Достоверных различий, при анализе значений МДА у мужчин и женщин, не выявлено ($t = 1,2, p = 0,23$), но отмечено, что у больных в возрасте от 35 до 44 лет показатели МДА достоверно выше, чем у больных старше 45 лет ($t = 2,86, p = 0,01$). Также установлено, что значения МДА при длительности заболевания до 5 лет достоверно выше, чем при длительности заболевания более 11 лет ($t = 2,44, p = 0,02$),

что можно объяснить тем, что в первые 5 лет преобладают процессы восстановления над процессами фиброза в ткани ПЖ.

Выявлено повышение МДА до $22,4 \pm 2,5$ нмоль/мл ($p < 0,05$) при усилении интенсивности болевого синдрома выше 8 баллов, а также получена прямая корреляционная зависимость между этими критериями ($r = 0,30, p = 0,03$). Однако зависимостей МДА с диспепсическими расстройствами и инструментальными критериями обострения ХП (увеличением головки ПЖ, шириной главного панкреатического протока) не отмечено.

Исследование зависимости МДА с общепринятыми лабораторными критериями обострения и оксидом азота выявило прямую корреляционную зависимость между уровнем МДА и количеством лейкоцитов ($r = 0,55, p = 0,04$) и прямую корреляционную зависимость между уровнями МДА и оксида азота ($r = 0,63, p = 0,01$) (рис. 3 а, б).

У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ достаточно редко выявляется лейкоцитоз (даже в период усиления болевого синдрома), а активность амилазы в крови и моче может оставаться в пределах нормальных значений, так как у этих больных подъем активности фермента происходит на фоне исходно низкого уровня, связанного с фиброзом паренхимы ПЖ [20].

Достоверное повышение показателей оксида азота при сравнении с группой контроля, прямые корреляционные зависимости оксида азота с болевым синдромом, увеличением головки ПЖ и МДА (как конечного продукта ПОЛ) указывают на его участие в воспалительной

реакции при ХП, и поэтому он может расцениваться как маркер обострения этого заболевания.

Литературные данные свидетельствуют, что важным фактором патогенеза ХП является активизация процессов свободнорадикального окисления липидов, что может быть связано со снижением активности фермента цитохром-С-оксидазы. Образующиеся свободные радикалы кислорода ответственны за развитие воспалительного процесса, с последующим жировым перерождением и замещением фиброзной тканью. Свободные радикалы способны повреждать ДНК клеток ПЖ, вызывая прогрессирование деструктивного процесса [5, 25, 26]. Косвенным маркером ПОЛ является МДА, поэтому его повышение может свидетельствовать об обострении ХП.

Таким образом, определение уровня оксида азота может быть использовано как дополнительный критерий обострения ХП. Повышение оксида азота в крови больных ХП сопряжено с усилением процессов ПОЛ, о чем свидетельствует повышение МДА у больных с высоким уровнем оксида азота в крови. Усиление ПОЛ может являться дополнительным патофизиологическим фактором, приводящим к повреждению ПЖ. МДА и оксид азота также могут быть использованы как показатели эффективности антиоксидантной терапии у больных с ХП. ■

Литература

1. *Apte, M. V., Phillips, P. A., Fahmy R.G.* et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118, № 4. P. 780–794.
2. *Bonica J.J.* (ed). The management of pain. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1990
3. *Braganza J. M.* The pathogenesis of chronic pancreatitis // *Q J Med*. 1996; 89: 243–250.
4. *Byung-Moo Yoo, Tae-Young Oh, Young-Bae Kim* et al. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of Cerulein-Induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model // *Pancreatol.* 2005. Vol. 5, № 2–3. P. 165–176.
5. *De las Heras-Castaco G., Garcha-Unzueta M. T., Domhnguez-Diez A.* et al. Pancreatic Fibrosis in Rats and Its Response to Antioxidant Treatment // *J. Pancreas*. 2005. Vol. 6, № 4. P. 316–324.
6. *Galli A., Pignatola P., Grappone C.* et al. Enhanced lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic pancreatitis suggest a role in the pathogenesis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998. Vol. 30. Suppl. 2. P. 147.
7. *Matsumura N., Ochi K., Ichimura M.* et al. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor // *Pancreas*. 2001. Vol. 22, № 1. P. 53–57.
8. *Mews P., Phillips P., Fahmy R.* et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // *Gut*. 2002. Vol. 50., № 4. P. 535–541.
9. *Morris-Stiff G.J., Bowrey D.J., Olesky D.* et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2135–2140.
10. *Rose P., Fraine E., Hunt L.P.* et al. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis // *Hun. Nutr. Clin. Nutr.* 1986. Vol. 40. P. 151–164.
11. *Werner J., Fernandez-del-Castillo C., Rivera J.A.* et al. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis // *Gut*. 1998. Vol. 4–3 (3). P. 401–407.
12. *Алексеева Н. В., Юрьева Э. А., Махачев Б. М.* и др. Современные способы оценки процессов пероксидации в организме при заболеваниях у детей: пособие для врачей. М., 2000. С. 3–46.
13. *Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело*. 1988. № 11, с. 41–43.
14. *Боженков Ю. Г., Щербюк А. Н., Шалин С. А.* Практическая панкреатология. М.: Медицинская книга. 2003. С. 94–95.
15. *Буеверов А. О.* Медиаторы воспаления и поражения поджелудочной железы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999, № 4, с 15–18.
16. *Живаева Н. С., Царегородцева Т. М., Винокурова Л. В., Нилова Т. В.* Изменение цитокинов и острофазных белков при хроническом панкреатите алкогольной этиологии // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерология*. 2003, № 6 с. 54–57.
17. *Ивашкин В. Т., Минасян Г. А.* Лечение хронического панкреатита // *Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1996. № 4. С. 0–17.
18. *Коротко Г. Ф.* Секрция поджелудочной железы. М.: «Триада-Х», 2002. 224 с.
19. *Ланкин В. З.* Свободнорадикальное окисление в норме и патологии. М., 1976. С. 108–110.
20. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А.* Болезни поджелудочной железы. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009, с. 105, 136.
21. *Маев И. И., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А.* Хронический панкреатит. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 504 с.
22. *Метельская В. А., Гуманова Н. Г.* Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаб. Медицина*. 2005, № 7, 19–24.
23. *Мишушкин О. Н.* Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Consilium medicum*. Приложение. 2002. Выпуск № 1. С. 23–26.
24. *Охлобыстин А. В.* Заболевания поджелудочной железы // *Consilium medicum*. Диспепсия. Приложение. 2002. С. 26–31.
25. *Циммерман Я. С.* Хронический панкреатит // *Вестник клуба панкреатологов*. 2009, февраль, № 1 (2), с. 38–47.
26. *Яковенко Э. П., Яковенко А. В.* Хронический панкреатит: клиника и диагностика // *Практикующий врач*. 1998. № 13, (2). С. 36–37.



ЗДОРОВЫЙ КРАСИВАЯ
КИШЕЧНИК КОЖА



№ 1
ПРИ
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ

- улучшает бактерицидную функцию кожи
- эффективен при аллергических заболеваниях (атопический дерматит, крапивница)
- нормализует микрофлору кишечника
- восстанавливает иммунитет

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®

ЗДОРОВЫЙ КИШЕЧНИК – КРАСИВАЯ КОЖА

www.lactofiltrum.ru

Реклама

Рег. зая. № ЛСР-008004 от 11.11.2008

Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук, доцент

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

ОмГМА, Омск

Ключевые слова: рефлюкс желчи, гастропарез, урсодоксихолевая кислота, нарушение гастродуоденальной моторики.

Пациентка К., 25 лет обратилась с жалобами на чувство тяжести в эпигастрии после еды, раннее насыщение, отрыжку, которые беспокоили пациентку несколько раз в неделю, горечь во рту, тошноту, сердцебиения, аппетит сохранен, стул без патологических примесей.

Из анамнеза: считает себя больной около года. Из анамнеза жизни установлено, что около года назад была сильная психотравмирующая ситуация (смерть близкого человека). С этого момента отмечает эпизоды немотивированной тревоги, страхов. Не обследовалась.

При осмотре состояние удовлетворительное. Астеническое телосложение. Килевидная деформация грудной клетки. Сколиоз грудного отдела позвоночника. Долихостеномелия. Арахнодактилия. Трофологическая недостаточность 2-й степени (рост 176 см, масса тела 54 кг, ИМТ — 17,11 кг/м кв., толщина кожно-жировой складки — 6 мм, окружность мышц плеча — 14 см). Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 98 в минуту. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в мезогастральной области. Пальпируется спазмированная сигмовидная кишка, умеренно болезненная. Печень не увеличена. Край при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы Керра, Ортнера отрицательные.

При обследовании патологии в общем анализе крови, мочи не выявлено. Функциональные пробы печени без патологических изменений. Амилаза

крови, мочи в норме. Копрограмма — без патологических изменений.

Исследование состояния вегетативной нервной системы: оценка ритмограммы и типа регуляции синусового ритма. Ритмограмма вариабельности сердечного ритма отражает преобладание симпатического влияния на модуляцию сердечного ритма. При проведении ортостатической пробы — реактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сниженная.

Фиброгастродуоденоскопия. Пищевод свободно проходим, просвет его и размеры обычные. Складки продольные. Слизистая бледно-розового цвета. Кардия ЗЕТ-линия дифференцируется. Желудок в форме длинного атоничного опущенного к гипогастрию крючка с избыточным количеством «грязного» цвета жидкости с примесью застойной желчи. Медленно расправляется воздухом. Стенки эластичные. Складки средние по высоте, с бледным рельефом, перистальтика едва определяется. Слизистая во всех отделах желудка гиперемирована. Пилорус не смыкается, зияет. Постоянный рефлюкс желчи. Уреазный тест на *Helicobacter pylori* — отрицательный. Двенадцатиперстная кишка: луковица полигональной формы, не смыкается. Просвет кишки овальной формы, широкий. Складки циркулярные, сглажены, обложены слизью и желчью. Слизистая в проксимальной части двенадцатиперстной кишки гиперемирована, в остальных отделах — бледно-розового цвета. Заключение: «Гастростаз. Гастроптоз. Дуоденогастральный рефлюкс».

Рентгенологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Акт глотания не затруднен. Пищевод свободно проходим, контуры ровные, четкие, стенки эластичные. Кардия проходима. Газовый пузырь желудка расположен у гребней под-

вздошной кости. Желудок в форме крючка, натошак содержит избыточное количество жидкости. Рельеф желудка представлен утолщенными, извитыми в средней трети тела желудка складками. При тугом заполнении перистальтика по обеим кривизнам сегментирующая. Эвакуация контрастной взвеси замедлена. Луковица двенадцатиперстной кишки овальной формы, контуры ее ровные, четкие. Отмечаются дуоденогастральные и дуоденобульбарные рефлюксы. Постбульбарные отделы двенадцатиперстной кишки не изменены. В горизонтальном положении с поворотом на левый бок отмечается рефлюкс бариевой взвеси в пищевод.

При ультразвуковом исследовании пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки натошак определяется неоднородное содержимое желудка с гиперэхогенными включениями. После наполнения желудка жидкостью в объеме 500 мл перистальтика почти отсутствует (единичные поверхностные перистальтические волны за весь период обследования). Визуализируется заброс содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок и регургитация по двенадцатиперстной кишке.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружен с перегибами в теле желчный пузырь, в полости застойное содержимое, признаки нефроптоза 2-й степени справа.

Допплерография сосудов: воротная вена — диаметр 10 мм, объемная скорость кровотока 1695 мл/мин, через 30 минут после еды 2412 мл/мин. Верхняя брыжеечная вена — диаметр 6 мм, объемная скорость кровотока 674 мм/мин, после еды 824 мл/мин. Селезеночная артерия — диаметр 5,4 мм, систолическая скорость кровотока 93 см/с, диастолическая скорость кровотока 33 см/с, индекс резистентности 0,65, объемная скорость кровотока 792 мл/мин, после еды соответственно: систолическая —

114 см/с, диастолическая — 41 см/с, индекс резистентности — 0,64, объемная скорость кровотока 984 мл/мин. Общая печеночная артерия — диаметр 4,5 мм, систолическая скорость кровотока — 97 см/с, диастолическая скорость — 34 см/с, индекс резистентности — 0,65, объемная скорость кровотока 608 мл/мин, после еды соответственно: систолическая — 120 см/с, диастолическая — 41 см/с, индекс резистентности — 0,65, объемная скорость кровотока — 752 мл/мин. Верхняя брыжеечная артерия — диаметр 6 мм, систолическая скорость — 163 см/с, диастолическая — 18, индекс резистентности — 0,89, объемная скорость кровотока 954 мл/мин, после еды соответственно: систолическая скорость 233 см/с, диастолическая — 40 см/с, индекс резистентности — 0,83, объемная скорость кровотока — 1592 мл/мин. Заключение: после пищевой пробы не зарегистрировано снижения индекса резистентности в общей печеночной артерии, незначительное снижение (-0,01) в селезеночной артерии.

Примечание: низкие значения индекса резистентности свидетельствуют о высокой конечной диастолической скорости кровотока в сосудах с низким периферическим сопротивлением. В норме натощак чревный ствол и его висцеральные ветви, в том числе общая печеночная и селезеночная артерии, имеют более низкое периферическое сопротивление, а верхняя брыжеечная — более высокое сопротивление. После еды за счет перераспределения крови из депо (из конечностей) происходит возрастание кровотока в чревном стволе и его ветвях и верхней брыжеечной артерии, при этом отмечается снижение периферического сопротивления в сосудах, более выраженное возрастание конечной диастолической скорости в отличие от пиковой систолической, вследствие чего происходит снижение индекса резистентности. По степени снижения индекса резистентности можно судить о степени снижения периферического сопротивления, которое регулируется вегетативной нервной системой. При дисфункции вегетативной нервной системы, в частности, при повышении активности ее симпатического отдела, в сосудах чревного ствола и верхней брыжеечной артерии повышено периферическое сопротивление, отражением этих процессов являются высокие показатели индекса резистентности натощак или отсутствует снижение

индекса резистентности после пищевой пробы. Отсутствие снижения индекса резистентности после пищевой пробы у нашей пациентки свидетельствовало о преобладании тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы органов пищеварения.

Ирригоскопия. Сигмовидная кишка удлинена, извита. Поперечно-ободочная провисает в гипогастральную область. Заключение: долихосигма, трансверзоптоз 2-й степени.

Пациентке выставлен диагноз: «Гастропарез, дуоденостаз средней степени тяжести, ассоциированный с дисплазией соединительной ткани. Дисфункция желчного пузыря по гипокинетическому типу. Тревожно-депрессивный синдром. Синдром вегетативной дисфункции: симпатикотония».

Пациентке назначена терапия, включающая как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

1. Диета.
2. Лечебная физкультура.
3. Последовательно с интервалами проведено несколько курсов физиотерапии с использованием методов, стимулирующих моторную функцию органов пищеварения: импульсная магнитотерапия, синусоидальные модулированные токи, диадинамические токи. Указанные методы обладают регулирующим действием на вегетативную нервную систему и используются для нормализации моторной активности органов пищеварения.
4. Лечение у психотерапевта (немедикаментозные методы лечения).
5. Препараты, стимулирующие моторику желудка и двенадцатиперстной кишки (прокинетики: итоприд (Ганатон) 10 мг × 3 раза в день на протяжении 3 месяцев, затем агонист опиоидных рецепторов (регулятор моторики) — тримебутин (Тримедат) 200 мг × 3 раза в день на протяжении 3 месяцев).
6. Препараты урсодеооксиголевой кислоты (УДХК) (Урсосан 500 мг 1 раз в день на ночь на протяжении 3 месяцев).

На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика: нормализовалась моторика желудка, психический статус пациентки, купировались проявления вегетативной дисфункции.

Комментарии. Гастропарез — нарушение моторики желудка, характеризующееся замедленным его опорожнением в отсутствие причин механиче-

ской обструкции. Распространенность гастропареза в популяции около 4% [5]. Среди основных причин указываются: сахарный диабет, оперативные вмешательства, сопровождающиеся ваготомией [5]. Возможно развитие гастропареза на фоне болезни Паркинсона, гипотиреоза, коллагенозов (системной склеродермии), хронической почечной недостаточности, циррозов печени, кишечной псевдообструкции, следует исключить гастропарез как следствие медикаментозной терапии. На долю идиопатического гастропареза приходится около 36% случаев, диагноз ставят чаще женщинам молодого возраста [5].

В настоящее время доказано, что в основе развития гастропареза лежат расстройства двигательной функции желудка [3]. В норме моторная функция желудка определяется сложными механизмами и различается в разных отделах этого органа. Проксимальные отделы и дно желудка обладают тонической активностью, благодаря которой в желудке поддерживается постоянное давление. Дистальному отделу желудка свойственна перистальтическая активность (3 волны в 1 мин), ответственная за смешивание, измельчение и транспорт пищи через привратник в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Привратник периодически закрывается и открывается, и перистальтическая желудочная волна способствует продвижению желудочного содержимого в луковицу ДПК благодаря градиенту давления. В норме давление в желудке выше, чем в ДПК. Желудочная перистальтическая волна запускает перистальтику ДПК (14–15 волн в 1 мин). Эта так называемая антродуоденальная координация играет важную роль в опорожнении желудка. Моторные нарушения желудка могут проявляться в виде нарушений ритма перистальтики желудка (по типу тахигастрии, брадигастрии, смешанной дисритмии) или в виде ослабления моторики антрального отдела желудка с последующим расширением и гастропарезом, а также нарушений антродуоденальной координации (Римские критерии, III Консенсус, 2006 г.). По данным литературы замедление эвакуации из желудка и ослабление моторики антрального отдела нередко ассоциируется с нарушениями моторики двенадцатиперстной кишки: изменениями нормальной периодичности появления в двенадцатиперстной кишке межпищеварительного моторного комплекса с отсутствием III фазы или даже

ее ретроградным распространением, появлением нерегулярных эпизодов тонических и фазовых сокращений. Указанные моторно-тонические расстройства лежат в основе появления симптомов диспепсии. Клинические проявления гастростаза: тошнота, рвота, вздутие живота, ранее насыщение, абдоминальная боль, похудание или увеличение массы тела.

Различают три степени тяжести гастростаза: легкая (симптомы легко купируются, трофологический статус поддерживается соблюдением обычной диеты или незначительными ограничениями; средняя (симптомы контролируются, трофологический статус поддерживается модификацией диеты и образа жизни, госпитализация требуется редко); тяжелая (рефрактерные симптомы, невозможность поддержания трофологического статуса при пероральном питании, частые госпитализации) [5, 6].

В механизме моторных расстройств пищеварительного тракта ведущая роль принадлежит следующим нарушениям [2–4]. Первое — изменения на уровне миоцита (нарушение чувствительности и структуры рецепторного аппарата или биоэлектрических свойств самой мышечной клетки), являющиеся морфологической основой органической патологии ЖКТ. Вторая причина моторных расстройств пищеварительного тракта — нарушения нервной регуляции, дисбаланс вегетативной нервной системы, нейромедиаторов, нейропептидов и гастроинтестинальных гормонов. Доказана роль в развитии гастропареза гормонов мотилина, грелина, гипергликемии. Причинами нарушений гастродуоденальной моторики (гастропареза) может быть развитие автономной нейропатии (при сахарном диабете), а также дисфункция вегетативной нервной системы (преимущественно ее симпатического отдела) на фоне нарушений психической сферы.

Именно психопатологические синдромы с нарушением вегетативной регуляции органов пищеварения, как правило, лежат в основе развития гастропареза у молодых женщин [5, 6]. Внешние психогенные факторы выполняют роль триггера. Симпатический и парасимпатический отделы нервной системы широко представлены в коре головного мозга и регулируются высшими центрами нервной деятельности. В зависимости от исходного вегетативного тонуса роль «первой скрипки»

отдается одному из этих отделов. Симпатическая нервная система контролирует реакцию организма на воздействие физического и эмоционального стресса. При длительном воздействии внешнего агрессивного фактора симпатическая нервная система постоянно находится на определенном уровне активности и запускает процессы, связанные с расходом энергии. Если уровень активности симпатической нервной системы длительно остается высоким, ответная реакция парасимпатической нервной системы (реакция релаксации) не включается. Хроническая активизация симпатической нервной системы может стать причиной возникновения так называемой аллостатической нагрузки с последующим срывом регуляторных систем.

При дисплазии соединительной ткани синдром вегетативной дисфункции наблюдается по данным различных исследователей в 45–89% случаев [1]. Нарушения вегетативной регуляции при дисплазии соединительной ткани носят системный характер и проявляются метаболическими, секреторными, гемодинамическими и моторными расстройствами [1]. Среди пациентов с дисплазией соединительной ткани имеются лица как с преобладанием тонуса парасимпатического, так и с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, однако преобладают пациенты с симпатикотонией [1]. Нарушения вегетативной регуляции при дисплазии соединительной ткани, как правило, протекают ассоциированно с психопатологическими расстройствами (неврастенией, тревожно-фобическими расстройствами). Выраженность клинической симптоматики напрямую коррелирует с количеством фенотипических признаков «слабости» соединительной ткани со стороны других систем органов, выраженностью морфологических изменений соединительной ткани. При наличии этих расстройств увеличивается частота выявления и тяжесть синдрома вегетативной дистонии, а также частота обнаружения гиперсимпатикотонии. По мнению многих авторов, именно психопатологические расстройства у этих лиц являются первичными, а симптомы вегетативной дистонии — вторичные, возникающие в ответ на внешние психотравмирующие факторы.

Лечение. Важное значение имеют диетические рекомендации: пища должна усиливать гастродуоденаль-

ную моторику или, по крайней мере, не тормозить ее. Рекомендуется ограничение в рационе жиров, пищевых волокон, исключение углеводсодержащих напитков. Рекомендуется прием жидкости во время еды, после еды — ходить 1–2 часа, если указанные меры неэффективны, рекомендуется прием жидкой пищи.

Противорвотные средства: фенотиазины, 5-НТ 3-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон), антигистаминные, трициклические антидепрессанты, канабиноиды, бензодиазепины, антагонисты нейрокининовых рецепторов, глюкокортикостероиды, имбирь, акупунктура.

Лечение вегетативной дисфункции чрезвычайно сложно, но важным элементом комплексной терапии у пациентов с гастропарезом являются:

Водные процедуры. Рекомендуются: плавание, циркулярный душ, сауна, лечебные ванны.

Физиотерапевтическое лечение (при назначении электропроцедур следует исключить противопоказания со стороны сердечно-сосудистой системы): импульсная магнитотерапия, диадинамические токи, синусоидальные модулированные токи.

Массаж по зонам позвоночника и шейно-воротниковой области.

Традиционно для стимуляции перистальтики желудка используются препараты, непосредственно или опосредованно усиливающие действие парасимпатической нервной системы: агонисты парасимпатических и дофаминовых рецепторов, агонисты 5-НТ 4 и антагонисты 5-НТ 3 рецепторов, препараты, взаимодействующие с к- и d-опиатными рецепторами [7–14]. Рецепторный аппарат мышечных клеток различных отделов пищеварительного тракта неоднороден, одни рецепторы равномерно распределены в ЖКТ от пищевода до ануса — серотониновые и опиатные, другие расположены локально, например, дофаминовые, которые сосредоточены в нижней части пищевода, желудке и проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки [7, 8]. В силу указанных особенностей при лечении гастропареза используются лекарственные препараты, взаимодействующие с различными рецепторами и оказывающими стимулирующее действие на моторику желудка.

К препаратам с доказанным прокинетическим действием на верхний этаж ЖКТ относят метоклопрамид, домперидон и итоприд. Метоклопрамид

по химической структуре близок к нейролептикам. Давно известно, что нейролептики уменьшают тошноту и рвоту, блокируя центральные дофаминовые (D_2) рецепторы [10, 12, 14]. Механизм действия метоклопрамида основывается не только на блокаде центральных и периферических дофаминергических рецепторов, но и является стимулятором высвобождения ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний, обладает свойствами агониста 5-НТ 4 и антагониста 5-НТ 3 рецепторов. Препарат снижает двигательную активность пищевода, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшает эвакуацию из желудка за счет возрастания тонуса тела желудка и повышения фазовой активности антрального отдела желудка. Одновременно происходит расслабление верхних отделов тонкой кишки, предотвращается дуоденогастральный рефлекс и ускоряется транзит по тонкой кишке. Биодоступность препарата 30%. Выраженные побочные эффекты метоклопрамида ограничивают его широкое применение. Метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и вызывает сонливость,

заторможенность, галакторею, гиперпролактинемия, гинекомастию.

В качестве прокинетического средства может использоваться эритромицин [11, 14]. Препарат вызывает высокоамплитудные пропульсивные сокращения желудка, которые буквально сметают плотное содержимое, включая неперевариваемые вещества из желудка (подобный эффект наблюдается также у азитромицина). Эритромицин также стимулирует сократимость дна желудка или, по крайней мере, ингибирует аккомодационное растяжение проксимальной части желудка после приема пищи [7–9]. Наличие побочных эффектов эритромицина, включающих гастроинтестинальную токсичность, ототоксичность, псевдомембранозный колит и возникновение резистентных бактериальных штаммов, ограничивает его широкое применение. Разработка аналогов эритромицина, не обладающих антибиотическим эффектом, которая проводится в настоящее время, является многообещающей для лечения в будущем.

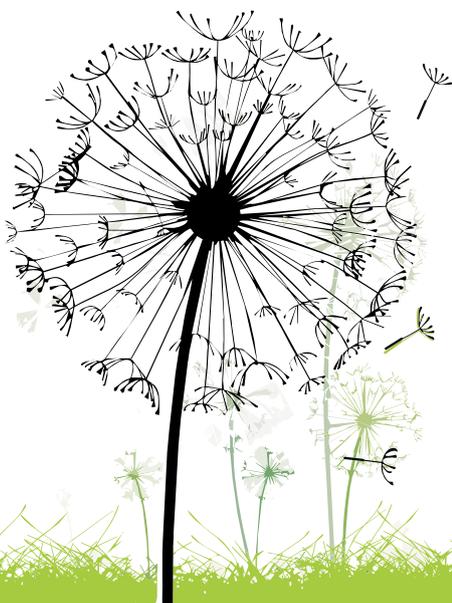
Домперидон — антагонисты допаминовых рецепторов обладают, аналогично метоклопрамиду и некото-

рым нейролептикам, прокинетическими эффектами. В отличие от метоклопрамида не проникает через гематоэнцефалический барьер и редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, свойственными метоклопрамиду. Препарат увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка — выход твердых фракций у больных, у которых этот процесс был замедлен, повышает давление нижнего отдела пищевода, предотвращая гастроэзофагеальные рефлюксы. Биодоступность препарата 30%.

Прокинетиком с комбинированным механизмом действия является препарат итоприд. Препарат усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D_2 хеморецепторами триггерной зоны. Итоприд является одновременно антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации. Биодоступность препарата составляет 60%. Препарат

ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Международная конференция. РУДН, Москва, 24–26 февраля 2011 г.



Ожидаемое число участников: 800–900.

Одна из наиболее острых тем в акушерстве и гинекологии; общероссийских конференций на эту тему не было уже более 5 лет. В мероприятии примут участие ведущие акушеры-гинекологи страны, специалисты Росздравнадзора и Роспотребнадзора.

Обсуждаемые проблемы: микробиология половых путей, инфекционно-воспалительные заболевания гинекологического профиля, септические и иные инфекционные осложнения в акушерстве и гинекологии, экстрагенитальные инфекционные заболевания у женщин, в том числе во время беременности, внутрибольничные инфекции, современные перинатальные технологии, проблемы лабораторной и инструментальной диагностики инфекционно-воспалительных процессов, санэпидрежим, взаимодействие контролирующих органов Роспотребнадзора и Росздравнадзора с ЛПУ,

обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг. Терапия прокинетики показана в стандартной дозе (10 мг) 3 раза в день на протяжении 2–3 месяцев.

Одним из новых перспективных прокинетиков является тримебутин (Тримедат). Его влияние на моторику ЖКТ, а также обезболивающее и противовоспалительное действие обусловлены неспецифическим действием этого препарата на все классы периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ . Тримедат оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры ЖКТ и спазмолитическое — при гиперкинетических. В экспериментальных и клинических исследованиях показано модулирующее влияние тримебутина на моторную функцию ЖКТ, которое проявляется в его нормализующих эффектах как при гипо-, так и при гиперкинетических нарушениях моторики на всех уровнях ЖКТ. Тримедат действует на всем протяжении ЖКТ, способствует опорожнению желудка и усилению перистальтики кишечника. Тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Установлено, что тримебутин может оказывать выраженное обезболивающее действие, способен устранять симптомы тяжести, вздутия, болей в животе, восстанавливать моторику кишечника как в случае диареи, так и при запорах. После приема внутрь Тримедат быстро всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа. Тримебутин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Модулирующее влияние тримебутина на моторику ЖКТ и его обезболивающий эффект позволяют использовать препарат Тримедат при различных функциональных нарушениях ЖКТ как при терапевтической, так и при хирургической патологии. Препарат взрослым и детям с 12 лет назначается по 100–200 мг 3 раза в сутки, детям 3–5 лет — 25 мг 3 раза в день, 5–12 лет — 50 мг 3 раза в день, продолжительность лечения — до 3 месяцев.

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, особенностью строения которой является то, что гидроксильная группа атома С 7 находится в положении бета, которая определяет

гидрофильность УДХК и отсутствие у нее токсических свойств. В желчи человека УДХК содержится в следовых количествах 0,5–1%. Однако при приеме *per os* происходит вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот в результате конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке и стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой протеинкиназы А, что ведет к снижению концентрации гидрофобных желчных кислот в желчи, обуславливая холеретический эффект. Обоснованным является применение препаратов УДХК при замедлении моторики и кишечника. При наличии дуоденогастральных рефлюксов показана терапия препаратами УДХК (Урсосан, Урсофальк) в дозе 250 мг на ночь в течение 3 месяцев.

Заключение: в представленном клиническом наблюдении развитие гастростаза у нашей пациентки, по-видимому, связано с психической травмой, фоном послужило наличие дисплазии соединительной ткани с синдромом вегетативной дисфункции (симпатикотония).

Синдром вегетативной дистонии проявлялся психовегетативными симптомами с эпизодами панических атак (вегетативных кризов) и висцеральной периферической полиневропатией с нарушениями сердечного ритма (тахикардией), похуданием, нарушением моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Исходный высокий тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы был зарегистрирован по результатам кардиоинтервалографии при регистрации variability сердечного ритма. Ультразвуковые доплеровские методы на основе регистрации индекса резистентности подтвердили нарушения вегетативной регуляции пищеварительного тракта.

Несомненную роль в развитии гастропареза сыграло наличие у пациентки дисплазии соединительной ткани. Синдром вегетативной дистонии с высоким исходным тонусом симпатической нервной системы и гастроптоз, обусловленный дисплазией соединительной ткани, по-видимому, способствовали манифестации заболевания, являясь «благоприятным» фоном для нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

Комплексная терапия, направленная на восстановление моторики желудка, двенадцатиперстной кишки, вегетативного тонуса, в комплексе с психотерапевтическими методами лечения позво-

лили купировать проявления вегетативной дистонии, нормализовать моторику желудка и двенадцатиперстной кишки. ■

Литература

1. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума, Омск, 1 ноября 2002 г. / Под ред. Г. И. Нечаевой. Омск, 2002. 167 с.
2. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 5, с. 4–10.
3. Хендерсон Д. Патофизиология органов пищеварения. Невский диалект: СПб, 1997. 230 с.
4. Шенгулин А. А. Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 5, с. 49–53.
5. Maleki D., Locke G. R. III, Camilleri M. et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community // Arch Int Med. 2000; 160 (18): 2808–2816.
6. Masuda Y., Tanaka T., Inomata N. et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats // Biochem Biophys Res Commun. 2000.
7. Reynolds J. C. Prokinetic agents: a key in the future of gastroenterology // Gastroenterol Clin North Am. 1989; 18: 437–457.
8. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus // J Intern Med. 1995; 237: 403–409.
9. Malagelada J.-R., Azpiroz F., Mearin F. Gastrointestinal motor function in health and disease. In: Sleisenger M. H., Fordtran J. S. eds. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 486–508.
10. Joseph A. Barone. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine2-Receptor Antagonist // Ann Pharmacother. 1999; 33: 429–440.
11. Longo W. E., Vernava A. M. III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders // Dis Colon Rectum. 1993; 36: 696–708.
12. Brogden R., Carmine A., Heel R. et al. Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic // Drug. 1988; 1 (Jan); 1–34.
13. Johnson A. G. Domperidone in the treatment of gastroesophageal reflux disease. In: Scarpignato C, ed. Advances in drug therapy of gastroesophageal reflux disease, vol. 20. Front Gastrointestinal Research. Basel: Karger, 1992: 45–53.
14. Longo W. E., Vernava A. M. III. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders // Dis Colon Rectum. 1993; 36: 696–708.
15. Valenzuela J. E., Dooley C. P. Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract // Scand J Gastroenterol. 1984;

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ? ТРИМЕДАТ®!

Универсальный регулятор моторики и висцеральной чувствительности желудочно-кишечного тракта.
Устраняет боль и восстанавливает моторику желудка, кишечника и желчных путей.

- Тримедат® - агонист периферических μ , κ и δ рецепторов энтеральной нервной системы ЖКТ.
- При спазмах действие спазмолитическое, при гипокинетических состояниях – прокинетическое. Формирует ММК (мигрирующий моторный комплекс).
- Двойной обезболивающий эффект: местноанестезирующий и через NMDA-рецепторы задних рогов спинного мозга.

Формирует координированную перистальтику верхних и нижних отделов ЖКТ

Эффективен для лечения функциональной неязвенной диспепсии, дуоденальной гипертензии, запоров, сочетанной гастроэнтерологической патологии

Снижает болевую гиперчувствительность

Препарат выбора при синдроме раздраженного кишечника, билиарных дисфункциях, аноректальных расстройствах

Не проникает через ГЭБ, действует только на желудочно-кишечный тракт

Безопасен для длительного курсового лечения в амбулаторных условиях



- ☉ **Эффективное лечение болей, тяжести, запоров, вздутия живота**
- ☉ **Быстрое действие**
- ☉ **Отличная переносимость**



Литература:

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Том 18, № 5, 2008г
2. Delvour M, Wingate D. Trimebutine mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // Journal of international Medicaj Res 1997
3. Zhong YQ, Zhu J, Guo JN, et al. Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine], 2007, 46 (11): 899-902

На правах рекламы. РУ № ЛСП-005534/07.

ОАО «Валента Фармацевтика»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, 18, стр.2
тел.: +7 (495) 933-60-80, факс: +7 (495) 933-60-81
www.valentapharm.com
www.trimedat.ru


VALENTA

Преимущества невсасывающихся антацидов

Д. С. Бордин, кандидат медицинских наук

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Ключевые слова: язвенная болезнь, соляная кислота, кислотозависимые заболевания, ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальный рефлюкс, эрозии слизистой оболочки, Гастал.

Уже в начале XX века в медицине сформировалось представление о том, что наличие соляной кислоты в желудке является основным патогенетическим фактором развития язвенной болезни, что нашло отражение в постулате «Без кислоты не бывает язвы», сформулированном К. Schwartz в 1910 г. Затем стало ясно, что повреждающее действие соляной кислоты на слизистые оболочки органов желудочно-кишечного тракта является не единственным, но общим звеном патогенеза большой группы заболеваний различной этиологии, получивших название кислотозависимых. Кислотозависимым может считаться заболевание, при котором имеется доказанная связь агрессивного влияния эндогенной соляной кислоты с возникновением или обострением данного заболевания и положительным эффектом от противокислотной терапии (Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Машарова А. А., 2006 г.).

История лечения кислотозависимых заболеваний, насчитывающая сотни лет, началась с применения при боли в животе антацидных средств, которые обеспечивают химическую нейтрализацию соляной кислоты в просвете желудка. С расшифровкой механизмов кислотопродукции и разработкой антисекреторных препаратов (холинолитиков, H₂-блокаторов рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы (ИПП)) эффективность лечения кислотозависимых заболеваний существенно повысилась. Тем не менее, антациды сохранили свое место в домашней аптечке в качестве средства «скорой помощи» при изжоге и боли в эпигастрии, чему способствует доступность, эффективность,

Контактная информация об авторе для переписки: dbordin@mail.ru

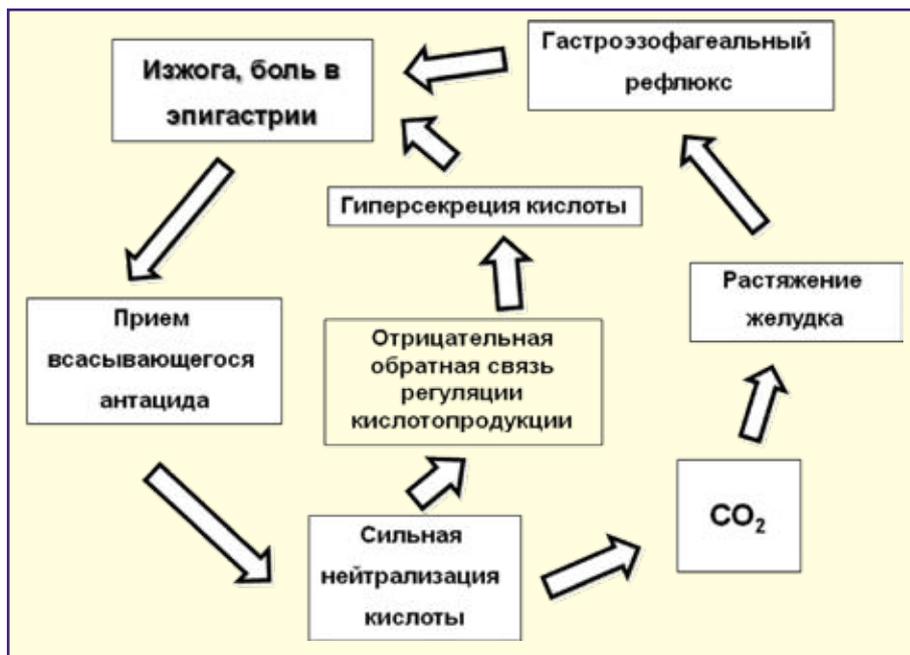


Рис. Порочный круг: синдром «кислотного рикошета» при приеме всасывающегося антацида

безопасность и приятный вкус. Не покинули они и арсенал врача, где являются препаратами инициального лечения и вспомогательными средствами в комплексной терапии кислотозависимых заболеваний [1].

Традиционно деление антацидов на всасывающиеся и невсасывающиеся. К всасывающимся антацидам относятся:

- натрия гидрокарбонат (сода — NaHCO₃);
- магния оксид (жженая магнезия);
- магния карбонат основной — смесь Mg(OH)₂, 4MgCO₃, H₂O;
- кальция карбонат основной — CaCO₃;
- смесь Бурже (серноокислый Na, фосфорноокислый Na, бикарбонат Na);
- смесь кальция карбоната и магния карбоната.

Механизмом действия всасывающихся антацидов является прямая реакция нейтрализации соляной

кислоты в просвете желудка, поэтому эффект наступает быстро, но продолжается недолго. Часть из них способна вызвать синдром «кислотного рикошета» (рис.). Он наиболее показателен при приеме натрия гидрокарбоната (питьевая сода), широко применяемого в быту антацида. В ответ на быстрое и значительное снижение уровня кислотности (повышение внутрижелудочного pH до 7 и более) в G-клетках антрального отдела желудка образуется гастрин, который по механизму обратной связи повышает кислотопродукцию желудка: гастрин стимулирует выделение энтерохроматофинными (ECL) клетками гистамина, который воздействует на гистаминовые рецепторы париетальных клеток [2]. Кроме того, при взаимодействии соды с кислотой в желудке образуется углекислый газ, который, растягивая стенки желудка, может провоцировать гастроэзофа-

геальный рефлюкс (ГЭР), вызывать болевой синдром и метеоризм. При глубоких язвенных дефектах растяжение стенок желудка может осложняться перфорацией. Еще одним недостатком всасывающихся антацидов является возможность существенного влияния на обмен электролитов и развития алкалоза, риск которого особенно высок у больных с нарушением функции почек. В этой связи прием всасывающихся антацидов допустим, но должен носить разовый характер.

Эффект невсасывающихся антацидов развивается медленнее, но продолжается дольше (до 2,5–3 часов). Он определяется буферной емкостью входящих в состав антацидов солей (алюминия гидроокись, алюминияевая соль фосфорной кислоты, магнезия гидроокись, магнезия стеарат). Большинство препаратов содержит соединения алюминия и магнезия в различных пропорциях. Начальный антацидный эффект обеспечивает соль магнезия, пролонгированный — соединение алюминия. При их взаимодействии с соляной кислотой желудка реакция нейтрализации продолжается лишь до достижения внутрижелудочного pH 3,0–4,0. При этом происходит достаточное для лечебного эффекта снижение протеолитической активности желудочного сока, связанное с адсорбцией пепсина и замедлением конвертации пепсиногена в пепсин. Вместе с тем, при поддержании слабокислой среды желудочного содержимого не страдает пищеварение, не нарушается антимикробное действие соляной кислоты и не снижается продукция бикарбонатов поджелудочной железой [3].

Помимо влияния на внутрижелудочный pH описан ряд других важных лечебных эффектов невсасывающихся антацидов, среди которых протективный эффект, связанный со стимуляцией синтеза простагландинов, секреции бикарбонатов и защитной мукополисахаридной слизи, способностью к адсорбции желчных кислот и лизолецитина [4]. Они снижают внутриполостное давление в желудке и двенадцатиперстной кишке, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшают клиренс пищевода [3, 5]. Невсасывающиеся антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым локально репаративно-регенеративные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез [6].

Классическими кислотозависимыми заболеваниями являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронический панкреатит.

Одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительного тракта является ГЭРБ. Последними международными рекомендациями (Монреальский консенсус, 2006) предложено рассматривать ГЭРБ как состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами заболевания являются изжога и регургитация (кислая отрыжка, срыгивание), а наиболее распространенным осложнением рефлюкс-эзофагит [7].

Распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20%, в странах Азии 5% [8]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России (исследование МЭГРЕ) — 13,3% [9].

Ведущим патогенетическим механизмом возникновения заболевания является патологический ГЭР. Он возникает вследствие недостаточности запирающего механизма кардии (в первую очередь, несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), а результат его воздействия на слизистую оболочку пищевода определяется составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты и т. д.), длительностью воздействия (адекватность пищеводного клиренса) и собственной резистентностью слизистой. Способствует возникновению ГЭР повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) или внутрижелудочного давления (функциональной или органической природы желудочный или дуоденальный стаз).

Основными целями терапии ГЭРБ является купирование симптомов, улучшение самочувствия (качества жизни), лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита.

В качестве альтернативных рассматриваются две стратегии медика-

ментозного лечения больных ГЭРБ. Первая из них, «поэтапно возрастающая» (step-up treatment), предусматривает на начальном этапе лечения изменение образа жизни и диету, а также применение антацидов или альгинатов. При неэффективности данной схемы последовательно осуществлялся переход ко второму (блокаторы H₂-рецепторов гистамина и/или прокинетики) или сразу к третьему этапу ИПП, комбинация ИПП и прокинетиков). Вторая стратегия, «поэтапно снижающаяся» терапия (step-down treatment), при которой изначально лечение проводится ИПП, и лишь после достижения клинического и эндоскопического эффекта больных постепенно переводят на прием поддерживающих доз ИПП, терапии по требованию, в том числе прием антацидов или альгинатов для купирования симптомов [10, 11].

«Поэтапно снижающаяся» стратегия безальтернативна у больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом. Это положение базируется на результатах мета-анализов работ, посвященных сравнительной оценке эффективности использования блокаторов желудочной секреции, в которых было показано, что частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов H₂-рецепторов гистамина не достигает 50% [12]. Эти данные объясняет правило Белла, согласно которому эрозии пищевода заживают в 80–90% случаев, при поддержании уровня pH пищевода выше 4 не менее 16–22 часов в сутки [13]. Такой уровень подавления кислотопродукции желудка достигается лишь при использовании ИПП, в связи с чем они признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ [14]. В то же время антациды даже в высоких дозах не более эффективны в заживлении эзофагита, чем плацебо. Таким образом, step-down-стратегия терапии должна использоваться при осложненной рефлюкс-эзофагитом форме заболевания, поскольку обеспечивает не только контроль симптомов заболевания, но и заживление эрозий слизистой оболочки пищевода. Вместе с тем ИПП не предназначены для быстрого купирования симптомов. Их первый прием полностью купирует изжогу лишь у 30% больных, а у большинства из них в первые два дня лечения изжога не уменьшает-

ся [15]. Назначение антацидов при изжоге в начальный период лечения ИПП позволяет быстро улучшить самочувствие и качество жизни больного, повысить его приверженность к лечению.

При выполнении эндоскопического исследования признаки рефлюкс-эзофагита выявляются менее чем у 50% больных с симптомами ГЭРБ. Точно предугадать эндоскопическую картину заболевания, ориентируясь на ее клинические проявления, невозможно. Этим объясняется необходимость проведения эзофагогастроэзофагоскопии (ЭГДС) у больных, впервые обратившихся к врачу с жалобами на изжогу. Известно, что у большинства больных, вне зависимости от того, получают они лечение или нет, заболевание не склонно к прогрессированию [7]. Вот почему у больных не осложненной (эндоскопически негативной) формой ГЭРБ целью лечения, по сути, является лишь купирование симптомов рефлюкса, что улучшает качество жизни. С учетом актуальности проблемы безопасности длительной терапии ИПП [16], далеко не все больные эндоскопически негативной ГЭРБ нуждаются в долгосрочном и выраженном подавлении кислотопродукции желудка. У них актуальна и может быть достаточно эффективной «поэтапно возрастающая» терапия, причем уже на первом ее шаге, предусматривающем изменение образа жизни и прием антацидов для купирования симптомов. Модификация образа жизни приносит пользу у многих больных ГЭРБ, однако сама по себе не способна контролировать симптомы у большинства из них [17]. Антациды в качестве монотерапии традиционно рекомендуют лишь при небольшой выраженности симптомов заболевания [18]. Метаанализ T. Train и соавт. свидетельствует, что антациды и альгинаты эффективны в лечении нечасто возникающих после приема пищи симптомов ГЭРБ [19]. В любом случае, критерием успеха такой лечебной тактики является нормализация качества жизни больного. При сохранении и частом возникновении симптомов, беспокоящих больного, следует перейти ко второму или к третьему этапу «поэтапно возрастающего» лечения.

Больной с «симптомами ГЭРБ, несмотря на лечение» или «рефрактерной ГЭРБ» становится все более распространенной проблемой в клиниче-

ской практике. По данным R. Fass, у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИПП [20]. Исследование Американской гастроэнтерологической ассоциации, включавшее более 1000 больных ГЭРБ, принимавших ИПП, показало, что 38% испытывают симптомы, причем половина из них вынуждена принимать дополнительные медикаменты, чаще всего антациды [21]. Проблема неэффективности ИПП при ГЭРБ не является темой данной статьи и требует отдельного рассмотрения. Отметим лишь, что невсасывающиеся антациды нередко рекомендуются в качестве вспомогательного средства, повышающего эффективность курсового и поддерживающего лечения ИПП. Их польза абсолютно очевидна при наличии выраженных дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [22]. Рефлюкс желчи наблюдается при широком круге гастроэнтерологических заболеваний, в частности, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфункции билиарной системы, желчнокаменной болезни. Ведущими факторами агрессии дуоденального содержимого являются желчные кислоты и лизолецитин (продукт гидролиза лецитина желчи фосфолипазой А), обладающие цитотоксическим действием по отношению к слизистым оболочкам пищевода и желудка. Одним из эффектов ИПП является уменьшение объема желудочного содержимого, что в большинстве случаев достаточно для ограничения его поступления в пищевод. Целесообразность включения в схему терапии антацидов определяется содержанием в них солей алюминия и магния, которые обладают высокой адсорбирующей способностью и связывают желчные кислоты и лизолецитин на 59–96% [23].

Особой и чрезвычайно сложной проблемой является лечение больных, перенесших тотальную резекцию желудка. У них возникают условия для постоянного поступления в пищевод дуоденального содержимого, что нередко сопровождается значительной изжогой и тяжелым эрозивно-язвенным поражением пищевода. Стандартная антисекреторная терапия у них неэффективна, поскольку с утратой желудка исчезает и мишень ИПП — париетальные клетки. Поэтому на первый план выходят антацидные препараты,

обеспечивающие адсорбцию желчных кислот и лизолецитина и оказывающие цитопротективный эффект. Кроме того, описана польза прокинетиков, цитопротекторов, препаратов урсодо-оксихолевой кислоты, психотропной терапии [22].

Концепция патогенеза язвенной болезни и хронического гастрита претерпела революционные изменения после открытия *Helicobacter pylori* V. J. Marshall и J. R. Warren в 1983 г. После получения убедительных доказательств ключевой роли *H. pylori* как этиологического фактора ассоциированного с ней гастрита и фактора рецидива язвенной болезни основой их лечения стало устранение (эрадикация) этой инфекции. Первые международные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, были приняты в 1996 г. в Маастрихте, поэтому получили название «Маастрихтский консенсус». Затем эти рекомендации претерпели два пересмотра: консенсус «Маастрихт-2» был одобрен в 2000 г., «Маастрихт-3» — в 2005 г. [24]. На основании международных рекомендаций с учетом отечественного опыта были разработаны и рекомендованы к использованию национальные Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний (Московские соглашения). Последняя 4-я редакция Московских соглашений была принята 10-м съездом Научного общества гастроэнтерологов России в марте 2010 г. [25]. Успех эрадикационного подхода не вызывает сомнений, его наиболее яркой иллюстрацией является снижение распространенности и заболеваемости язвенной болезнью, наблюдаемое повсеместно. Так, по данным Департамента здравоохранения г. Москвы, с 1994 по 2009 год распространенность язвенной болезни снизилась на 40%, заболеваемость на 62%.

Кислотозависимые заболевания сопровождаются болью в эпигастрии, в происхождении которой существенную роль играет стимуляция ионами водорода протон-активируемых катионных каналов, что снижает порог возбудимости болевых рецепторов, в норме реагирующих на чрезмерное растяжение полого органа и спазм гладкой мускулатуры [3]. Купирование боли после приема антацида является косвенным признаком кислотозависимого заболевания.

Показания: Изжога; Состояния, сопровождающиеся повышенным кислотообразованием: гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; Симптоматические язвы различного генеза; Эрозии слизистой оболочки желудка верхних отделов желудочно-кишечного тракта; Рефлюкс-эзофагит; Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; Острый панкреатит, обострение хронического панкреатита (в составе комбинированной терапии); Бродильная или гнилостная диспепсия (в составе комбинированной терапии).

Лишняя
чашка



кофе

Кислое



яблоко

не сделают
ВАС
легкой



МИШЕНЬЮ
для
ИЗЖОГИ



Я ♥ Гастал

Самая известная и потребляемая марка среди антацидных препаратов в России (Комкон-фарма, R-TGI, 1 кв. 2010 г.)



Помогает надежно справиться с изжогой, не вызывая синдром «кислотный рикошет»*



Таблетки для рассасывания – это сухой гель, который превращается в жидкий гель во рту. Помощь всегда под рукой.



Активизирует защитные механизмы и способствует защите слизистой оболочки пищевода и желудка.



Универсальное действие против изжоги и диспепсических симптомов: дискомфорт, боль и тяжесть в животе, неприятный запах изо рта.

*Антацидные препараты в современной клинической практике // Доктор.ру, 2004, № 4, с. 19-22

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» | Россия, 119049, Москва
ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235
www.gastal-info.ru

TEVA

live
your
life

РУ № П N014448/01 ОТ 12.2006 № ЛС-002166 ОТ 11.2006

Впервые обратившемуся к врачу больному с жалобами на боль в эпигастрии и изжогу показано проведение ЭГДС, в ходе которой наряду с оценкой изменений слизистых оболочек необходимо провести диагностику инфекции *H. pylori* (уреазный тест, морфологическое исследование). Диагностика этой инфекции принципиально важна не только при язвенной болезни и хроническом гастрите, но и при ГЭРБ. *H. pylori* не является причиной возникновения ГЭРБ, а эрадикация не ухудшает ее течение [24]. Однако на фоне значительного и длительного медикаментозного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori* из антрального отдела на тело желудка. При этом могут ускоряться процессы потери специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии (как правило, при эрозивном рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта) необходимо провести диагностику и, при выявлении, эрадикацию *H. pylori* [25]. Как правило, в день обращения к врачу эндоскопическое исследование провести не удается. Оставить больного без лечения невозможно, вместе с тем прием ИПП до ЭГДС препятствует последующей диагностике *H. pylori*. В такой ситуации на этапе диагностики может быть рекомендована инициальная терапия антацидом. Актуальность такого подхода связана с высокой распространенностью *H. pylori* в популяции. Так, по данным эпидемиологического исследования ЦНИИ гастроэнтерологии, проведенного у 300 взрослых жителей Восточного административного округа г. Москвы в 2006 году с использованием дыхательного уреазного теста с меченой C^{13} мочевиной, распространенность *H. pylori* в целом составила 60,7%, у респондентов с эпидемиологическими критериями ГЭРБ — 56,8%.

В первые дни эрадикационной терапии или лечения блокаторами секреции (ИПП) боль в эпигастрии может сохраняться. Использование при боли в качестве вспомогательного симптоматического средства антацидов позволяет быстро облегчить состояние больного. Кроме того, антациды могут применяться в комплексном лечении длительно рубцующейся язвы, чему способствует их протек-

тивный эффект, а также способность к фиксации факторов роста, стимуляции клеточной регенерации и ангиогенеза [6].

Хронический панкреатит — группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Главные цели консервативной терапии хронического панкреатита — уменьшение или купирование абдоминального болевого синдрома, компенсация экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

В клинической картине начальных стадий хронического панкреатита доминирует болевой синдром. Основной причиной боли в верхних отделах живота после приема пищи является нарастание внутрипротокового давления вследствие повышения панкреатической секреции, стимулируемой поступающей в двенадцатиперстную кишку соляной кислотой. Поэтому важнейшим направлением лечения является контроль кислотопродукции, что обеспечивает «функциональный покой» поджелудочной железы. Препаратами выбора являются ИПП. Наряду с ними в комплекс лечебных мероприятий целесообразно добавление антацидов, дополнительный эффект которых связывают с буферным и сорбирующим действием, нормализацией пилородуоденальной моторики и снижением внутридуоденального давления [3].

Для компенсации экзокринной панкреатической недостаточности назначаются адекватные дозы ферментных препаратов. Они показаны и на первой стадии заболевания с целью коррекции симптомов диспепсии, так как экзокринная функция поджелудочной железы сохранена. Однако при этом может наблюдаться вторичная внешнесекреторная недостаточность, связанная с инактивацией ферментов в двенадцатиперстной кишке при снижении pH ниже 4. Для повышения эффективности ферментной терапии показано назначение антисекреторных и антацидных препаратов.

В нашей стране нашел широкое применение невсасывающийся анта-

цидный препарат Гастал, состоящий из высушенного геля гидроталцита (алюминия магния гидроксид карбонат гидрат, 450 мг в 1 таблетке) и гидроксида магния (300 мг в таблетке). Его популярности способствуют хорошие органолептические свойства (таблетки без вкуса, а также со вкусом вишни и мяты) и таблетированная форма, удобная для использования, как при курсовом, так и при разовом применении «по требованию». Таблетку следует медленно рассасывать, а не глотать целиком.

Лечение невсасывающимися антацидами безопасно. Следует учитывать, что соли алюминия способствуют развитию запоров, а соединения магния послабляют. В современных антацидах, таких как Гастал, соотношение гидроксида алюминия и гидроксида магния хорошо сбалансировано, что позволяет избегать запора. Тем не менее, для преодоления этого побочного эффекта следует предупредить о нем больного, а также дать рекомендации по изменению характера питания (увеличить содержание растительных волокон) и увеличить потребление жидкости [26].

Антацидные препараты влияют на адсорбцию большого числа лекарственных средств, для предотвращения этого промежутка между приемом антацидов и других препаратов, в том числе ИПП, должен быть не менее двух часов. ■

Литература

1. Васильев Ю. В. Обволакивающие (антацидные) лекарственные препараты в терапии некоторых заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта // Русский медицинский журнал. 2004. Том 12. № 5.
2. Wolfe M. M., Soll A. H. The physiology of gastric acid secretion // N Engl J Med. 1988; 319: 1707–1715.
3. Шульпекова Ю. О., Ивашкин В. Т. Антациды и их место в лечении панкреатита // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2004. № 2. С. 53–56.
4. Маев И. В., Самсонов А. и соавт. Место маалокса в лечении синдрома функциональной диспепсии // Врач. 2007; 3.
5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Под ред. Маева И. В. МГМСУ, М., 2000: 36.
6. Мишушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010. № 2–3, с. 9–12.
7. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of

- Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1900–1920.
8. *Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A.* et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // *Gut.* 2005; 54: 710–717.
9. *Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бутов М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В.* Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009; 6: 4–12.
10. *Циммерман Я. С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* 2004; 2: 70–78.
11. *Vigeri S., Tonini M., Scarpinato C., Savarino V.* Improving opportunities for effective management of gastro-esophageal reflux disease // *Dig. Liv. Dis.* 2001; 33: 719–729.
12. *Holtmann G.* The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes) In: «PPIs: Are they all the same? The Ultimate Debate». 10 UEGW, Absract Book. Geneva, 2002: 10–11.
13. *Bell N. J. V., Burget D., Howden C. W.* et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-esophageal reflux disease // *Digestion.* 1992; 51 (Suppl.1): 59–67.
14. *Moss S. F., Armstrong D., Arnold R.* et al. GERD 2003 — a consensus on the way ahead // *Digestion.* 2003; 67 (3): 111–117.
15. *McQuaid K. R., Laine L.* Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология.* Русское издание. 2008; 3: 184–192.
16. *Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А.* Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 9. С. 3–8.
17. *DeVault K. R., Castell D. O.* Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 190–200.
18. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В. Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
19. *Tran T., Lowry A. M., El-Serag H. B.* Metaanalysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 25: 143–153.
20. *Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J.* Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. P. 79–94.
21. AGA.GERD patient study: Patients and their medications. [Обращение к документу: 2008]. Доступ через http://www.gastro.org/user-assets/documents/13_Media/GERD_Survey_Final_Report_2.pdf.
22. *Маев И. В., Дичева Д. Т., Красников В. В., Бурагина Т. А.* Применение антацидов в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тяжелого течения // *Лечащий Врач.* 2007. № 1.
23. *Ткаченко Е. И., Лисовский В. А.* Ошибки в гастроэнтерологии. СПб.: Невский диалект, 2002. 397 с.
24. *Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C., Bazzoli F., El-Omar E., Graham D., Hunt R., Rokkas T., Vakil N., Kuipers E. J.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. MalfetherinerThe European Helicobacter Study Group // *Gut.* 2007. Vol. 56. P. 772–781.
25. Стандарты диагностики и лечения кислото-зависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 5. С. 113–118.
26. *Лапина Т. Л.* Значение антацидных средств при кислотозависимых заболеваниях // *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* 2006. Том 8. № 2, с. 114–116.



XVIII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей») Москва, 22-24 марта 2011 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2011 года в Москве состоится очередной Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей. Участие в Конгрессе бесплатное!

В рамках Конгресса будет проходить цикл лекций, посвященный актуальным проблемам современной педиатрии — «Таболинские чтения».

Специальные темы: «Актуальные проблемы детской панкреатологии», «Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии».

Текущую информацию о Конгрессе Вы можете найти на сайте www.gastroportal.ru

Начало заседаний в 9-00

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

Место проведение Конгресса: Москва, Центральный Дом Предпринимателя (бывший кинотеатр «Новороссийск»), ул. Покровка, дом 47/24. Ближайшие станции метро: «Красные ворота» и «Курская».

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

Почтовый адрес: 119517 Россия Москва, Ленинский проспект, 117. Российская детская клиническая больница. Кафедра детских болезней N2 РГМУ. Проф. С. В. Бельмеру.

Реклама

Алгоритм терапевтических мероприятий при желчнокаменной болезни (ЖКБ)

1-я группа — больные ЖКБ без клинических симптомов заболевания	2-я группа — больные ЖКБ с симптомами функционального билиарного/панкреатического расстройства или расстройства желчного пузыря
Соответствует 1-й стадии ЖКБ	Соответствует 1–2 стадии ЖКБ
Диагностические критерии: отсутствие билиарных болей, наличие билиарного сладжа (сгустков) при УЗИ	Диагностические критерии: наличие билиарных/панкреатических болей, отсутствие желчных колик, наличие билиарного сладжа/камней при УЗИ, возможно транзиторное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), амилазы, связанное с приступом
Стол № 5	Стол № 5
<p>1-я ступень Нормализация реологии желчи и профилактика камнеобразования: Урсодеооксиголиевая кислота (Урсосан) 8–15 мг/кг массы тела (в среднем 750 мг/сут) однократно вечером до исчезновения сладжа (3–6 месяцев). Далее, периодически 1–2 раза в год по 1–3 месяца, поддерживающая терапия в дозе 4–6 мг/кг массы тела в сутки. Для профилактики возникновения абдоминального дискомфорта и боли возможна комбинация с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды) — 4 недели.</p> <p>2-я ступень Коррекция кишечного дисбиоза: Пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс) в сочетании с пробиотиком</p>	<p>1-я ступень Коррекция моторно-эвакуаторной функции и интрадуоденального pH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Эукинетик, действующий на желчевыводящую систему (Дюспаталин 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды) — 4 недели. • Полиферментный препарат (Креон 10 000 Ед) по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды — 4 недели, затем по 1 капсуле в максимальный прием пищи 4 недели. • Антацидный препарат (Маалокс/Фосфолюгель по 1 ложке (таблетке) 3 раза в день, через 40 минут после еды и на ночь) — до 4 недель. <p>2-я ступень Коррекция кишечного дисбиоза: Пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс); с пробиотиком, при наличии показаний перед приемом пробиотика Альфа-нормикс по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней.</p> <p>3-я ступень Нормализация реологии желчи и профилактика дальнейшего камнеобразования: Урсосан — прием начинается с 250 мг/сут (4–6 мг/кг), далее еженедельное повышение дозы до 10–15 мг/кг массы тела. Препарат принимается однократно вечером до разрешения сладжа (3–6 месяцев). В дальнейшем, периодически 2 раза в год по 3 месяца, поддерживающая терапия в дозе 4–6 мг/кг массы тела в сутки. Для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды — 4 недели</p>

Примечание: ступенчатую терапию рекомендуется проводить последовательно.

* С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Р. Н. Богданов. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью // *Лечащий Врач*. 2011. № 2.

<p>3-я группа — больные ЖКБ с симптомами хронического панкреатита</p>	<p>4-я группа — больные ЖКБ с симптомами одного и более приступов желчной колики</p>
<p>Соответствует 3-й стадии ЖКБ</p>	<p>Соответствует 3-й стадии ЖКБ</p>
<p>Диагностические критерии: наличие панкреатических болей, отсутствие желчных колик, наличие признаков панкреатита, камней и/или билиарного сладжа при УЗИ/КТ/МРТ, возможно повышение активности липазы, амилазы, снижение эластазы-1; наличие стеатореи</p>	<p>Диагностические критерии: наличие желчной колики, признаков панкреатита, камней при УЗИ/КТ/МРТ, возможны транзиторная желтуха, повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, уровня билирубина, связанные с коликой</p>
<p>1–3 дня голод, далее стол № 5 П</p>	<p>Голод, далее индивидуально</p>
<p>1-я ступень Коррекция функции поджелудочной железы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Блокатор желудочной секреции (Омепразол/Рабепразол 20–40 мг/сут утром натощак и в 20 часов) — 4–8 недель. • Эукинетик (Дюспаталин 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды) — 8 недель. • Полиферментный препарат (Креон 25 000–40 000 Ед по 1 капсуле 3 раза в день в начале еды) — 8 недель, затем по 25 000–40 000 Ед в максимальный прием пищи — 4 недели. <p>2-я ступень Коррекция кишечного дисбиоза: Пребиотик (Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс); с пробиотиком и Альфа-нормикс по 400 мг 3 раза в день, 7 дней.</p> <p>3-я ступень Нормализация реологии желчи и профилактика дальнейшего камнеобразования: Урсосан — прием начинается с 250 мг/сут (4–6 мг/кг), далее еженедельное повышение дозы до 10–15 мг/кг массы тела. Препарат принимается однократно вечером в течение 6–12 месяцев. В дальнейшем, 2 раза в год по 3 месяца или постоянно поддерживающая терапия в дозе 4–6 мг/кг массы тела в сутки. Для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды — 4 недели</p>	<p>Госпитализация в хирургический стационар, где проводится совместное с гастроэнтерологом консервативное, а при неэффективности оперативное лечение. При успешном консервативном лечении билиарной колики пациенты ведутся как больные 3-й группы.</p> <p>Лапароскопическая холецистэктомия проводится (с учетом международных рекомендаций, Eurikterus 1997):</p> <ul style="list-style-type: none"> • в 4-й группе — при неэффективной консервативной терапии, по неотложным показаниям; • в 3-й группе — после проведения трех ступеней терапии, в плановом порядке; • во 2-й группе — при неэффективности консервативной холелитической терапии, в плановом порядке. <p>Послеоперационный период: с момента разрешения приема внутрь жидкости назначаются:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дюспаталин 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды, 4 недели; • Креон по 25 000–40 000 Ед 3 раза в день во время еды 8 недель, затем по 25 000–40 000 Ед в максимальный прием пищи 1 раз в день и по требованию — 4 недели. <p>Поддерживающая терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Урсосан по 4–10 мг/кг массы тела 2 раза в год по 1–3 месяца, для профилактики абдоминальной боли комбинируется с Дюспаталином по 400 мг/сут внутрь в 2 приема за 20 мин до еды — 4 недели. • Дюфалак по 2,5–5 мл в день 200–500 мл на курс. <p>Диспансерное наблюдение за больными, перенесшими холецистэктомию, проводится 12 месяцев и направлено на профилактику и своевременную диагностику рецидивов ЖКБ, заболеваний органов панкреато-гепатодуоденальной системы, включает ежеквартальный осмотр гастроэнтеролога, раз в 6 месяцев УЗИ органов брюшной полости, общий и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин, липаза, холестерин)</p>

Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового?

Е. И. Вовк, кандидат медицинских наук, доцент

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: холелитиаз, желчнокаменная болезнь, фосфатидилхолин, ожирение, жировая болезнь печени, незаменимые жирные кислоты, метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, экологические загрязнения, питание, холеретики.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз (от греч. *chole* — желчь и *lithos* — камень), — образование камней в желчном пузыре или в желчных протоках, известна с глубокой древности. Великий врач древности Гален описывал многообразие желчных камней при вскрытии тел умерших (рис. 1). Описания ЖКБ встречаются в трудах врачей эпохи Возрождения — Фолино (Gentile da Foligno, 1348) и Везалия (Andrea Vesalius, 1546). Развитие анатомии в XVI–XVII веках способствовало изучению ЖКБ. Научные представления XVI–XVIII веков о ЖКБ были развиты Галлером в его знаменитых трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani» (1757–1766). Галлер показал, что желчные камни встречаются не только у людей, но и у лошадей, свиней, коров, сурков, обезьян и других животных. В 1769 году Пулетье де ла Саль (Poullietier de la Salle) из желчных камней получил плотное белое вещество («жировоск»), обладавшее свойствами жиров. В 1808 году Антуан де Фуркруа доказал, что этот жировоск — основной компонент желчных камней, и вскоре Мишель Шеврёль (М.-Е. Chevreul, 1815) назвал его холестерином: «холе» — желчь, «стерин» — жирный [8].

В России симптомные формы ЖКБ — хронический калькулезный холецистит и холедохолитиаз — являются наиболее распространенной причиной острой хирургической патологии. В наши дни в Москве обострение калькулезного холецистита служит причиной около 30% всех вызовов скорой медицинской помощи в связи с острой болью в животе, а в США среди заболеваний органов пищеварения калькулезный холецистит является самой частой причиной госпитализации больных [1]. Все чаще осложненное течение ЖКБ с неблагоприятным исходом приводит к госпита-

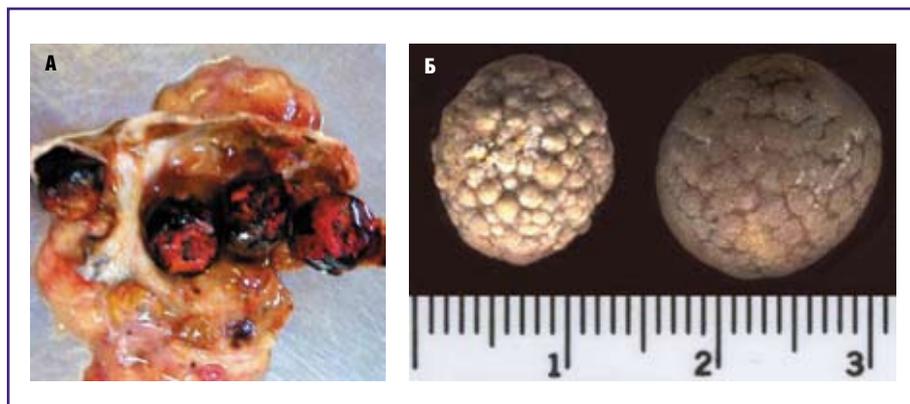


Рис. 1. Смешанные камни в желчном пузыре (А). Холестериновые желчные камни (Б)

лизации пациентов пожилого возраста, с отягощенным коморбидным фоном и высокой частотой осложнений оперативного вмешательства (пожилые больные с обострением калькулезного холецистита составляют до 60% всех пациентов отделений общей хирургии стационаров СМП).

В течение последних трех десятилетий распространенность ЖКБ в промышленно развитых странах увеличивалась очень быстро. В СССР частота диагностированного при жизни холелитиаза увеличивалась вдвое в течение каждых 10 лет, а в 80-х годах при аутопсии ЖКБ выявляли у каждого десятого умершего [2]. На рубеже веков в ФРГ было зарегистрировано более 5 млн, а в США более 15 млн больных ЖКБ и считалось, что заболеванием страдает около 10% взрослого населения [3]. ЖКБ выявлена у 11% взрослого населения Китая, причем наиболее высокая распространенность регистрируется у представителей среднего класса, придерживающихся не традиционного, а «европейского» высококалорийного рациона и стиля питания на фоне низкой физической активности. Существенно реже холелитиаз встречается у азиатов, африканцев и японцев — 5%, 4,2% и 3,6% соответственно [4]. Частота ЖКБ вне зависимости от возраста выше у женщин (около 17%), чем у мужчин (около 8%) [4]. В репродуктивном возрасте соот-

ношение частоты ЖКБ у женщин и мужчин равно 4:1, но с увеличением возраста эти различия исчезают [5]. Симптомные осложнения ЖКБ развиваются приблизительно у 35% больных ЖКБ. Таким образом, поскольку показания для холецистэктомии возникают лишь у 20–30% больных с ранее бессимптомным течением холелитиаза, ЖКБ считается относительно доброкачественным заболеванием, которое, тем не менее, приводит к значительному расходу материальных ресурсов здравоохранения на лечение калькулезного холецистита и билиарного панкреатита [1, 6]. Например, в США становится причиной расхода 5,5 млрд долларов в год [7].

В подавляющем большинстве случаев желчные камни состоят из 90% холестерина (ХС), 2–3% кальциевых солей и 3–5% метаболитов билирубина. Цвет пигментных желчных камней зависит от содержания различных пигментов: в черных желчных камнях преобладают билирубинаты кальция и полимеризованный билирубин, коричневые желчные камни содержат неконъюгированный билирубин и гидролизаты фосфолипидов. Структура камней может быть кристаллической, волокнистой, слоистой или аморфной. Размеры и форма камней варьируют от мелкого песка с частичками менее 1 мм до нескольких сантиметров, достигая веса в 60–80 г желчных конкрементов.

С самого начала научного изучения механизмов образования желчных камней существовало два направления в объяснении причин холелитиаза. Сторонники первого считали, что при ЖКБ печень секретирует патологически измененную желчь, что и приводит к выпадению в осадок ее плотных составных частей, в частности — ХС. Представители другого направления считали причиной заболевания патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Как показали фундаментальные исследования конца XX века, для образования желчных камней требуется в той или иной степени включение обоих указанных, а также влияние целого ряда других факторов, значение которых было установлено лишь недавно.

В настоящее время доказано, что здоровая печень взрослого человека образует 500–1200 мл желчи в сутки. Желчь представляет собой водный раствор неорганических и органических веществ (табл. 1).

Все желчные кислоты (ЖК) человека являются производными холановой кислоты. Около 70% всего пула составляют первичные ЖК: холевая и хенодеоксихолевая кислоты. В процессе энтерогепатической циркуляции анаэробная Грам+-микробиота толстой кишки (*Clostridium*) активно участвует в дегидроксилировании первичных ЖК, превращая до 30% хенодеоксихолевую кислоты во вторичную деоксихолевую, а часть хенохолевой — в литохолевую кислоту. В дальнейшем высокогидрофобная литохолевая кислота в кишечнике практически не реабсорбируется, а деоксихолевая — активно реабсорбируется и образует около 20% циркулирующих ЖК. Количество третичных аллохолевой и урсodeоксихолевой кислот (УДК), которые являются стереоизомерами холевой и деоксихолевой кислот, не превышает 5%. ХС и фосфолипиды (98% — фосфатидилхолин (ФХ)) составляют липидный комплекс желчи. В сухом остатке желчи ФХ составляет 22%, а ХС — 4%. В сутки через каналикулярную мембрану гепатоцита путем активного транспорта переносчиком фосфолипид-флиппазой (MDR3) или в составе фосфолипидно-холестериновых пузырьков и мицелл переносится 1,8–8,2 г ФХ. В кишечнике ФХ желчи расщепляется до лизофосфолипидов и реабсорбируется. Основная функция ФХ заключается в солюбилизации практически нерастворимого

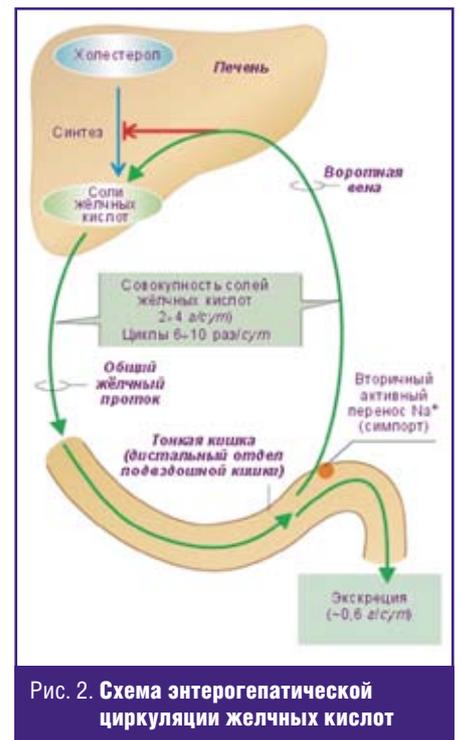
Таблица 1

Состав и функция основных компонентов желчи	
Компоненты желчи	Функции в ЖКТ и организме
Соли желчных кислот 67%: • 70% первичных (1:1): хенодеоксихолевой и холевой желчных кислот • 30% вторичных и третичных: в основном — деоксихолевой, литохолевой, урсodeоксихолевой и сульфолитохолевой желчных кислот	Солюбилизация липидов в кишечнике: переваривание жиров, усвоение жирорастворимых витаминов
	Солюбилизация ХС в желчи
	Активизация моторной функции ЖКТ
	Гормональная регуляция пищеварения: выделение холецистокинина (стимуляция желчеобразования) и секретина (стимуляция секреции поджелудочной железы и ДПК)
	Стимуляция секреции слизи в ЖКТ: барьерная функция
	Антисептическое действие посредством предупреждения адгезии бактерий, токсинов и др.)
ХС 4%	Незаменимый эндобиотик: входит в состав клеточных мембран, субстрат для синтеза гормонов и желчных кислот
Фосфолипиды 22%	Солюбилизация ХС в желчи посредством образования смешанных мицелл и везикул
	Защита эпителия билиарного тракта: уменьшение цитотоксичности желчных кислот для билиарного эпителия
Иммуноглобулины класса А, М: 4–5%	Обеспечивает бактериостатические свойства желчи
Билирубин 0,3%	Продукт обмена гемоглобина
Липофильные метаболиты и стеролы	Продукты обмена или ксенобиотики, в том числе — лекарства, активно экскретируются в желчь транспортными белками
Соли металлов: Fe, Cu, Zn, Pb, Mg, Hg	Продукты обмена веществ
Слизь	Предупреждает адгезию бактерий к слизистой оболочке билиарного тракта

в воде ХС путем формирования ядра устойчивых простых (ФХ + ХС, диаметр до 3 нм) или смешанных мицелл (ФХ + ХС + ЖК, диаметр 3–6 нм), а также — везикул (ФХ + ХС + ЖК, диаметр 25–130 нм).

После выделения желчи в двенадцатиперстную кишку в щелочной среде, в присутствии Ca^{2+} и ферментов поджелудочной железы запускается процесс гидролиза жиров и протеолиза. Основная функция желчи для пищеварения заключается в эмульгировании гидрофобного нейтрального жира пищи, которое делает его доступным для окисления водорастворимой липазой панкреатического сока. Без предварительного эмульгирования желчью первичный гидролиз пищевых жиров у человека в принципе не возможен (рис. 2). Таким образом, в процессе пищеварения желчь:

- является незаменимым компонентом гидролиза жиров;
- стимулирует холерез за счет зависимой от ЖК фракции желчи;
- стимулирует секрецию холецистокинина и секретина;
- оказывает бактериостатическое действие на тонкую кишку;
- повышает тонус и усиливает перистальтику кишечника;



- стимулирует секрецию слизи;
 - обеспечивает экскрецию ХС, билирубина и ксенобиотиков;
 - обеспечивает нормальный обмен жирорастворимых витаминов.
- Образование и выделение желчи регулируется как физико-химическими,

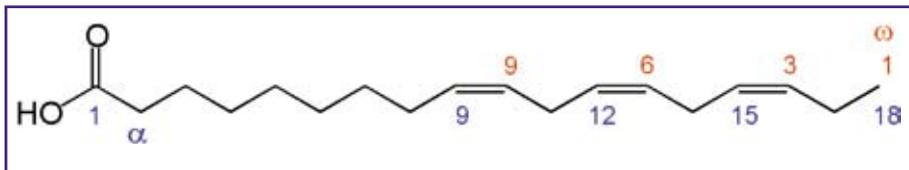


Рис. 3. Незаменимая полиненасыщенная линоленовая жирная кислота

так и гормональными механизмами. Известно, что при повышении давления в протоках секреция желчи снижается, а при достижении уровня 35 см вод. ст. (норма 15–20 см вод. ст.) — полностью прекращается секреция билирубина, ЖК и воды. Однако ведущая роль в стимуляции холереза и пищеварения в целом принадлежит холецистокинину и секретину. Продукцию холецистокинина гормональными клетками двенадцатиперстной кишки стимулируют жиры, масла и жареные продукты, сама желчь, растительные эфирные масла, содержащиеся, например, в цедре цитрусовых фруктов. Секретин, продуцирующийся в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков и потенцирует эффекты холецистокинина. Основными стимуляторами выделения секретина являются соляная кислота, жиры, ЖК и, возможно, растительные алкалоиды и стеролы.

Гепатоциты секретируют около 75% желчи — фракцию, зависимую от осмотического действия ЖК. Другие осмотически активные вещества (глутатион, бикарбонаты) формируют независимую от ЖК протоковую фракцию, объем которой составляет 225–250 мл/сут или около 25% от общего количества желчи. Вода в количестве 150 мл/сут диффундирует в каналцы по осмотическому градиенту из синусоидов через плотные межклеточные соединения. За время прохождения желчи по внутрипеченочным желчным протокам состав ее изменяется: через межклеточные соединения протокового эпителия в просвет диффундирует вода; реабсорбируются глюкоза и органические кислоты; происходит гидролиз глутатиона до аминокислот, которые частично всасываются. Холангициты реабсорбируют неконъюгированные ЖК, которые могут появляться в желчи через перидуктулярные капилляры. Под влиянием секретина и глюкагона происходит активная секреция бикарбонатов и отмечается увеличение содержания IgA и слизи. Накапливаясь

в желчных каналцах, каналикулярная желчь через систему внутридольковых и междольковых желчных протоков поступает в печеночные протоки, выход из которых замыкает сфинктер Мирици. В межпищеварительном периоде под давлением секретируемой печенью желчи сфинктер Мирици открывается, и желчь поступает в желчный пузырь. Пузырный проток соединяет желчный пузырь с печеночным протоком и замыкается сфинктером Люткенса. Желчный пузырь является резервуаром печеночной желчи, и в нем продолжается процесс интенсивной реабсорбции воды и выделения в желчь секрета слизистых желез, содержащего муцины и иммуноглобулин А. За время межпищеварительного периода пузырная желчь приобретает нейтральную или слабокислую реакцию, удельный вес 1,01, относительную вязкость в пределах 1,3–5,4. Заполнение желчного пузыря после его опорожнения в ответ на прием пищи и достижение относительной гомогенности его содержания происходит не быстрее чем через 120–180 минут.

В процессе сгущения в желчном пузыре желчь всегда становится более насыщенной ХС. Однако нормальное соотношение ЖК (холатохолестериновый коэффициент, равный в нормальной желчи около 25) и достаточное количество ФХ приводят к образованию высокорастворимых мицелл ХС и обеспечивают его растворимость даже при очень высоких концентрациях. При уменьшении холатохолестеринового коэффициента и/или увеличении молярного соотношения ХС/ФХ до критических значений в желчи начинают преобладать не мицеллы, а везикулы — начинается процесс «нуклеации». Моноламеллярные везикулы сливаются с образованием мультиламеллярных везикул и жидких кристаллов ХС, в результате появляется возможность появления истинных кристаллов ХС и их выпадения в осадок. К нуклеации везикул также может приводить изменение содержания других компонентов желчи. Так, апопротеин А, IgA, кислый альфа-гликопротеин ингиби-

руют образование в желчи агломератов везикул и кристаллов ХС, в то же время как муцин, IgG и аминокпептидазы его ускоряют. Секреция муцина увеличивается при воспалении стенки желчного пузыря, недостатке ФХ или уменьшении в его составе доли полиненасыщенных жирных кислот, играющих важнейшую роль в образовании стабильных мицелл с ХС. По данным исследований, даже незначительное уменьшение содержания полиненасыщенных жирных кислот — линолевой и линоленовой (рис. 3) и увеличение доли насыщенной арахидоновой жирной кислоты (которая у человека должна составлять не более 10–15% пула жирных кислот в составе ФХ) с 8% до 12% провоцирует нуклеацию ХС посредством уменьшения пропорции везикулы/мицеллы [10].

Очевидно, что проблема низкой растворимости ХС приобретает особое значение при ожирении, сахарном диабете 2-го типа и переизбытке животной пищи, поскольку увеличение массы жира тела на 1 кг приводит к приросту экскреции ХС печенью приблизительно на 20 мг/сут и перенасыщению желчи ХС. На молекулярном уровне важнейшей причиной увеличения секреции эндогенного ХС является UP-регуляция гена, кодирующего активность ключевого фермента синтеза ХС гепатоцитами, — ГМГ-КоА-редуктазы.

Увеличение секреции ХС гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению секреции первичных ЖК — развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости ХС в желчи вследствие уменьшения содержания первичных ЖК (рис. 4).

В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу и пожилому возрасту. 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% населения Европы и чаще — мужчины с ССЗ [3]. 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 ХС может также происходить при DOWN-регуляции ключевого фермента CYP7альфа цитохрома P-450 в гепатоцитах. При помощи CYP7альфа в гепатоцитах из ХС ежедневно синте-

зируются около 500 мг новых ЖК взамен тех, что были выведены с фекалиями (около 5% общего пула). Этот метаболический путь является основным не только для синтеза ЖК, но и для утилизации избытков ХС, поскольку приводит к утилизации около 80% ХС, циркулирующего в плазме. Интересно, что синтез ЖК более активно протекает в гепатоцитах III зоны печеночной дольки [12]. Напротив, ЖК, реабсорбируемые из кишечника и плазмы, концентрируются в гепатоцитах перипортальной зоны [13]. Установлено, что активность СУР7альфа увеличивается при уровне ХС в рационе более 2% и происходит это посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента [11]. Напротив, активная реабсорбция ЖК из кишечника тормозит СУР7альфа и синтез ЖК по механизму отрицательной обратной связи и приводит к накоплению ХС в гепатоцитах. Цель этого тонкого механизма — защита гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления ЖК, обладающих токсичным детергентным действием [14, 15].

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

Изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза ЖК недавно привело к более тонкому пониманию ключевого регулирующего влияния ЖК на метаболизм ХС, триглицеридов и самих себя. В 1999 году [16–18] почти одновременно были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что ЖК являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXRa (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, ХС и триглицеридов как в гепатоцитах, так и в плазме. Подавление синтеза новых ЖК в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации ЖК, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Однако стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата ЖК из плазмы посредством переносчиков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1) и активирует экскрецию солей ЖК в первичные желчные каналы переносчиком BSEP (ABCB11). Одновременно стимуляция FXR активирует переносчик MDR3, секреторирующий в желчь ФХ. Таким образом, интегрально-активная энте-



Рис. 4. Частота билиарной недостаточности при различной патологии органов пищеварения (модифицировано по В. А. Максимова, А. Л. Чернышеву, К. М. Тарасову, 2009)

рогепатическая циркуляция обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов от токсичности ЖК при одновременном уменьшении сатурации ХС в желчи и снижении риска образования желчных камней [19, 20].

Активация FXR также предотвращает накопление триглицеридов и ЛПОНП в печени, висцеральной клетчатке и плазме. При этом в печени действительно накапливается ХС, который в данный момент «не нужен» для синтеза ЖК. Однако одновременно стимуляция FXR активирует экскрецию не этерифицированного ХС в желчь при помощи переносчика ABCG5/8 [19, 21]. Позднее было установлено, что ЖК также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G-протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов [23]. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление холевой кислоты к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие инсулинорезистентности путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке. Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция ЖК в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой образования не желчных камней, но и развития жировой болезни печени с «липидным квартетом» и инсулинорезистентностью [24–26]. Предполагают, что

у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа эндокринная функция ЖК может быть нарушена изначально. Тонкие механизмы этих нарушений пока не установлены. Очевидно одно — развивающаяся при инсулинорезистентности жировая болезнь печени 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% [27, 28]. У женщин риск ЖКБ связан с накоплением триглицеридов [4]. Сахарный диабет 2-го типа значительно увеличивает риск ЖКБ у мужчин [29].

Действительно, в странах с эпидемическим ростом заболеваемости сахарным диабетом и ЖКБ присутствуют не только общие социально-экономические предикторы атерогенеза, но и близкие особенности структуры рациона и характера питания, способствующие холелитиазу. Так, в десятку мировых лидеров не только по абсолютному числу жителей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, но и по ежегодному приросту больных ЖКБ, за исключением постиндустриальных, но обладающих существенной неоднородностью

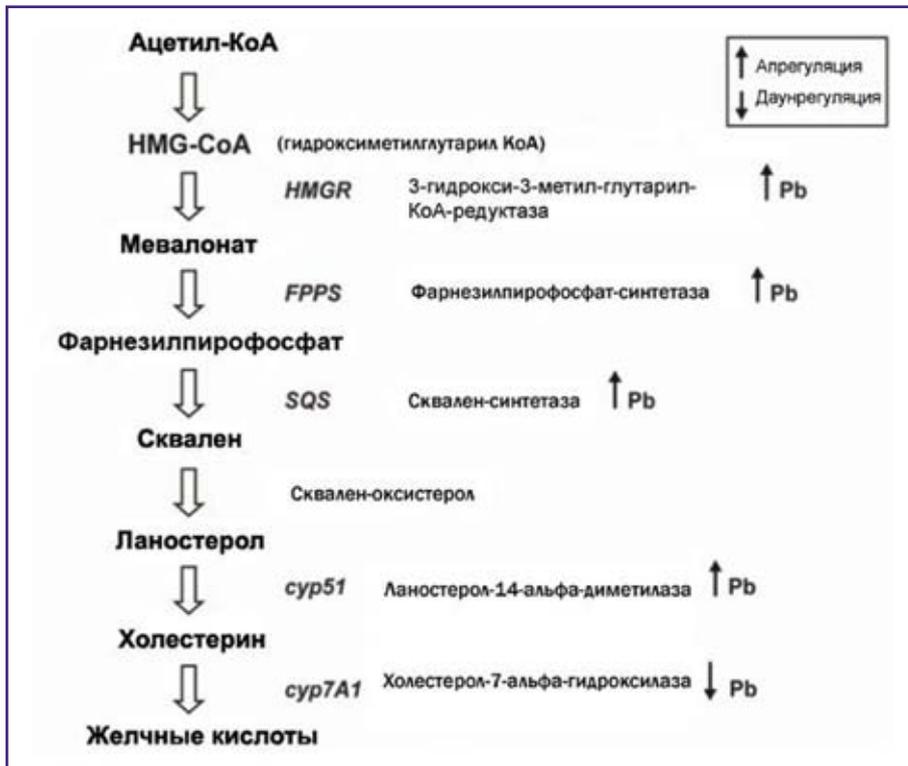


Рис. 5. Влияние свинца на синтез ХС в печени (по А. Mudipalli, 2007)

населения США, Японии и Италии, входят преимущественно страны с развивающейся экономикой: Индия, Китай, Индонезия, Пакистан, Россия, Бразилия, Бангладеш (ВОЗ, 2006).

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 поколений адаптироваться к высокой стрессовости жизни в мегаполисе; 3) урбанистический литогенный рацион питания — приводят к срыву генетически детерминированных механизмов активного транспорта и поддержания растворимости ХС в желчи [29–32].

Общими признаками литогенного рациона современных горожан можно считать:

- обилие продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов, жареных и насыщенных жиров;
- дефицит продуктов, содержащих незаменимые жирные кислоты, ФХ и антиоксиданты;
- недостаточное количество холеретической растительной клетчатки.

Среди факторов городской жизни существует еще один триггер ЖКБ — нарастающее экологическое загрязнение, прежде всего — тяжелыми металлами и диоксинами. По данным Мосэкомониторинга, 100% жителей

столицы живут в условиях «высокого и очень высокого» загрязнения воздуха: в одном кубометре содержится 6–7 мг диоксида азота, диоксида серы, формальдегида и органических соединений хлора, ртути и свинца и т.д. (Авалиани С., Ревич Б., 2009). Попадая внутрь организма с воздухом и водой, диоксины или органические соединения свинца из автовывхлопа включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных клеточных мембранах и органеллах клеток, разрушая их 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, СYP1A2 и 3A4, находящихся в эндоплазматическом ретикулуме 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 снижение уровня метаболической активности гепатоцита по всем направлениям.

Органические соли свинца также прямо нарушают детоксикацию ЖК 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 жировой болезни печени и ЖКБ, служит его универсальная способность избирательно накапливать в печени ХС и липиды, вызывая, таким образом, билиарную недостаточность (рис. 5). Последствия хронической интоксикации особенно опасны для пациентов групп риска:

- злоупотребляющих алкоголем;
- людей, работающих во вредных условиях;
- больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом;
- длительно принимающих гепатотоксичную лекарственную терапию (туберкулостатики, НПВП, фибраты, кетоконазол, пероральные контрацептивы);
- беременных женщин.

У беременных и часто рожаящих женщин ЖКБ встречается значительно чаще. В первом триместре беременности это происходит потому, что организм нуждается в активном синтезе эстрогенов и прогестерона из ХС и этот процесс, преимущественно протекающий в печени, является причиной одномоментного уменьшения синтеза ЖК. Важным механизмом формирования камней у беременных является замедление (вследствие защитного действия прогестерона) кишечного пассажа и энтерогепатической циркуляции ЖК, которое по механизму обратной связи приводит к развитию преходящей билиарной недостаточности и увеличению в общем пуле ЖК доли деоксихолевой кислоты, которое связывают с ростом литогенности желчи. Это же защитное действие прогестерона уменьшает активность транспортера ФХ в желчь — MDR3. Таким образом, при беременности, особенно у женщин с отягощенной по ЖКБ наследственностью, даже небольшое увеличение количества экзогенного ХС приводит к его гиперсатурации в желчи и образованию камней. Доказано также, что риск ЖКБ возрастает у женщин детородного возраста, принимающих эстроген/гестагенные контрацептивы и получающих гормонзаместительную терапию в постменопаузе [4]. Еще более риск холелитиаза увеличивается у женщин фертильного возраста, злоупотребляющих алкоголем: ожирение и злоупотребление алкоголем являются независимыми предиктора-

ми жировой болезни печени и увеличения секреции ХС в желчь. По данным исследования DIONIS (1989), стеатоз печени выявляется у 16% контрольной группы, у 46% постоянно выпивающих > 60 мг чистого этанола в сутки, у 76% больных с морбидным ожирением и у 96% имевших оба патогенных влияния. Вероятно, у российских женщин, злоупотребляющих алкоголем, широкая распространенность холелитиаза также обусловлена и пищевым дефицитом фосфолипидов. По нашим данным, полученным в августе-сентябре 2010 года, у пациенток в возрасте старше 40 лет с алкогольной болезнью печени (стеатогепатит, цирроз печени А, В по Чайлду), госпитализированных в стационар скорой медицинской помощи, частота ЖКБ достигает 84% [41].

Эволюция методов лечения ЖКБ в течение последнего полувека, как в зеркале, отражает накопление знаний о проблеме и ее эпидемиологии. Широкое внедрение техники эндоскопической холецистэктомии на рубеже миллениума (в США в 70-х годах проводили более 250 тысяч холецистэктомий/год, в 80-х — более 400 тысяч, а в 90-х — более 500 тысяч/год) позволило радикально улучшить исходы осложнений ЖКБ, однако несколько не приблизило к решению проблемы в целом: частота ЖКБ у жителей мегаполисов продолжает быстро увеличиваться. Более того, масштабные эпидемиологические исследования последних двух десятилетий привели к пониманию того, что реальная распространенность ЖКБ у людей белой расы в старшей возрастной группе достигает 30% и находится в тесной корреляции с эпидемическим ростом других «болезней цивилизации», протекающих с глубокими метаболическими нарушениями: атеросклерозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Эпидемиологический рост предикторов и распространенности предикторов ЖКБ требует признать, что какой бы метод лечения холелитиаза не обсуждался, он должен рассматриваться через призму его длительного бессимптомного течения у подавляющего большинства пациентов. Правда, по данным ряда отечественных авторов, бессимптомным течением ЖКБ можно считать условно и только в отношении хронического болевого синдрома и симптомокомплекса острого хирургического заболевания [33]. На практике у большинства пациентов ЖКБ приводит к развитию синдрома тонкокишеч-

ной диспепсии, отражающего билиарную недостаточность и сопутствующее нарушение гидролиза пищевых жиров. По данным MICOL (Multicenter Italian Study of Cholelithiasis), из 33 000 больных с холелитиазом в возрасте 30–69 лет у 80% его течение бессимптомное или специфическая симптоматика ЖКБ отсутствует [35]. По данным Ю. Х. Мараховского (1994), полученным при анализе 1472 пациентов, при впервые диагностированном холелитиазе желчного пузыря только у 18% пациентов в возрасте 31–40 лет можно было заподозрить наличие желчных камней на основании клинических симптомов. В возрастной группе 41–55 лет такое подозрение было возможно у 25% пациентов, в возрастной группе старше 55 лет — только у 12% [34]. Тем не менее, по данным метаанализа, между верифицированным холелитиазом и частотой диспепсии билиарного типа (желчная колика после еды, специфическая иррадиация болей) и употреблением анальгетиков для коррекции этих симптомов существует тесная корреляция [34, 35]. Однако специфичность указанного симптомокомплекса невысока и не он может служить основанием для обоснованного отказа от консервативного лечения холелитиаза. Так или иначе, с распространением эндоскопической холецистэктомии применение ЖК для лечения и профилактики симптомной ЖКБ потеряло клиническое значение и тактика ведения пациентов с бессимптомными формами сегодня повсеместно принята

как тактика ожидания с исключением воздействия факторов, провоцирующих развитие осложнений (как ни парадоксально, на практике — это длительная диета с элиминацией жиров и растительных продуктов, которая является одним из триггеров ЖКБ) и определением групп риска с показаниями для хирургического лечения. Среди мер профилактики холелитиаза основное место занимает модификация управляемых факторов риска — прежде всего, ожирения. Оказалось, что поддержание индекса массы тела (ИМТ) в пределах 19,5–21,9 как у мужчин, так и у женщин является наилучшей тактикой профилактики ЖКБ [36].

В клинической практике вопрос о возможности и показаниях к медикаментозному лечению и профилактике ЖКБ и сейчас продолжает обсуждаться почти исключительно в аспекте консервативного растворения камней назначением препаратов сначала ХХК, позднее — УДК. Сегодня терапия холелитиаза ХХК, несмотря на доказанную эффективность в отношении уменьшения секреции ХС в желчь и растворения желчных камней, клиническое значение потеряла вследствие гепатотоксичности. УДК, несмотря на существенно меньшую, чем у ХХК, эффективность и сегодня продолжают применять для увеличения солиubilизации ХС и как альтернативу при противопоказаниях к оперативному лечению калькулезного холецистита [37].

Четвертый международный медицинский форум/выставка

ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ

В РАМКАХ НЕДЕЛИ РОССИЙСКОГО БИЗНЕСА
18-20 апреля 2011 года
МВЦ «Крокус Экспо»
III павильон, зал № 20

В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:
ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА «ВРАЧ РОССИИ XXI ВЕКА»
ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ

Организатор:
Крокус Экспо
Международный выставочный центр

МВЦ «Крокус Экспо»:
М «Мякинино»
65-66 км МКАД (пересечение МКАД и Волоколамского шоссе)
Дирекция форума/выставки:
тел.: +7(495) 727-25-28, 983-06-70
e-mail: med@crocus-off.ru, med2@crocus-off.ru
www.iz-expo.ru

Информационный партнер
МВЦ «Крокус Экспо»:
БВ

Реклама

Таблица 2

Важнейшие холеретики и холекинематики (У. Лейшнер, 2001)		
Холеретики	Холекинематики	
	Холекинематики	Спазмолитики
Дегидрохолевая кислота Холевая кислота Урсодезоксихолевая кислота Фебупрол (бутоксифеноксипропранолол) Гимехромон (гидроксиметилхромен)	Морфина гидрохлорид Церулил	ЖК Атропина сульфат Метилскополамин Терпены (например, ментол) Нитроглицерин

Очевидно, что после выявления эндокринной функции ЖК проблема консервативной терапии препаратами ЖК приобретает совершенно другой ракурс:

- 1) в назначении препаратов нуждается очень широкая аудитория — по крайней мере, пациенты из группы высокого риска ЖКБ на фоне сахарного диабета;
- 2) режимы терапии известными препаратами ЖК: длительность и безопасность лечения в настоящее время не изучены в масштабных клинических исследованиях. Очевидно, что эти дозы будут существенно меньше и лечение безопаснее, чем при историческом назначении хенодезоксихолевой кислоты для растворения камней;
- 3) урсодезоксихолевая кислота (УДК) эндокринным действием не обладает и не стимулирует холерез, зависимый от ЖК, поэтому назначение препаратов УДК в данном случае нецелесообразно;
- 4) новые эффективные и безопасные препараты ЖК для регуляции липидного, углеводного обмена и профилактики ЖКБ находятся на стадии разработки или в процессе клинических исследований [38, 39].

Без сомнения, такие исследования будут проведены в ближайшем будущем, но и сегодня препараты, содержащие бычью желчь, в медицинской практике присутствуют и могут активно применяться для лечения и профилактики ЖКБ и коррекции диспепсии, ассоциированной с билиарной недостаточностью (табл. 2).

В частности, терапия Фесталом[®], для которого доказано эффективное и безопасное холеретическое действие у больных с безболевым течением ЖКБ и который:

- обладает холеретическим и спазмолитическим действием;
- способствует коррекции дислипидемии и выведению ХС из организма;
- корректирует нарушение переваривания жиров, в том числе — при передаче, длительной иммобилизации и в пожилом возрасте, на фоне поливалентной лекарственной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа;

- нормализует обмен жирорастворимых витаминов и стероидов;
- улучшает качество жизни пациентов с ЖКБ, так как уменьшает потребности в соблюдении диеты с ограничением жиров;
- безопасен для больных с безболевым течением ЖКБ, так как не приводит к ухудшению течения холелитиаза и появлению абдоминальной боли [42].

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем или испытывающих высокую нагрузку экотоксинами, профилактика холелитиаза должна также включать длительную терапию эссенциальными фосфолипидами, способными компенсировать дефицит ФХ в рационе питания. В качестве источника ФХ с полиненасыщенными жирными кислотами может служить длительная терапия монокомпонентными препаратами, содержащими фосфолипиды сои, в частности Эссенциале[®] форте Н содержит около 76% полиненасыщенного ФХ (преимущественно линолевая и линоленовая полиненасыщенные жирные кислоты). Доказано, что терапия Эссенциале[®] форте Н уменьшает перекисное окисление липидов и приводит к восстановлению клеточных мембран всех клеток организма и нормализации активности ферментов, ассоциированных с клеточными мембранами. Терапия Эссенциале[®] форте Н также увеличивает растворимость ХС в желчи посредством увеличения секреции в желчь полиненасыщенного ФХ. Возможность применения комбинированных препаратов, содержащих ФХ (Фосфоглив, Резалют про, Эссливер), для метаболической профилактики холелитиаза требует дополнительного изучения их безопасности и определения режима дозирования в рамках специализированных клинических исследований. ■

Литература

1. Sandler R. S., Everhart J. E., Donowitz M. et al. The burden of selected digestive diseases in the

- United States // *Gastroenterology*. 2002 May; 122 (5): 1500–1511.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. 416 с.
3. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.
4. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases // *World J Gastroenterol*. 2009, April 21; 15 (15): 1886–1891.
5. Schirmer B. D., Edlich R. F., Winters K. L. Cholelithiasis and Cholecystitis // *J Long Term Eff Med Implants*. v15.i3.90.
6. Everhart J. E., Khare M., Hill M., Maurer K. R. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States // *Gastroenterology*. 1999; 117: 632–639.
7. Russo M. W., Wei J. T., Thiny M. T. et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004 // *Gastroenterology*. 2004; 126: 1448–1453.
8. Дедерер Ю. М., Крылова Н. П., Устинов Г. Г. Желчнокаменная болезнь. Краткий исторический очерк. 2010, surgery.ru.
9. Marschall H.-U., Einarsson C. Gallstone disease // *Journal of Internal Medicine*. 2007; 261: 529–542.
10. Dowling R. H. Review: pathogenesis of gallstones // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14 (Suppl): 39–47.
11. Chiang J. Y., Kimmel R., Stroup D. Gene. Regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase gene (CYP7 A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRalpha). 2001; 10; 262 (1–2): 257–265.
12. Twisk J., Hoekman M. F., Mager W. H. et al. Heterogeneous expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase genes in the rat liver lobulus // *J Clin Invest*. 1995; 95: 1235–1243.
13. Groothuis G. M., Hardonk M. J., Keulemans K. P. et al. Autoradiographic and kinetic demonstration of acinar heterogeneity of taurocholate transport // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1982; 243: G455–G462.
14. Russell D. W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis // *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 137–174.
15. Chiang J. Y. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms // *J Hepatol*. 2004; 40: 539–551.
16. Makishima M., Okamoto A. Y., Repa J. J. et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids // *Science*. 284: 1362–1365.
17. Parks D. J., Blanchard S. G., Bledsoe R. K. et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor // *Science*. 284: 1365–1368.
18. Wang H., Chen J., Hollister K. et al. Endogenous receptor FXR/BAR // *Mol Cell*. 3: 543–553.
19. Lefebvre P., Cariou B., Lien F. et al. Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation // *Physiol Rev*. 2009; 89: 147–191.
20. Alrefai W. A., Gill R. K. Bile acid transporters:

- structure, function, regulation and pathophysiological implications // *Pharm Res.* 2007; Oct; 24 (10): 1803–1823.
21. Trauner M., Claudel T., Fickert P. et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism // *Dig Dis.* 2010; 28 (1): 220–224.
 22. Houten S. M., Watanabe M., Auwerx J. New EMBO Member's Review. Endocrine functions of bile acids // *The EMBO Journal.* Vol 25 (7): 1419–1425.
 23. Watanabe M., Houten S. M., Matakic C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature* 2006; 439: 484–489.
 24. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders // *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (11): 570–580.
 25. Ke Ma, Pradip K. Saha et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis // *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1102–1109.
 26. Chiang J. Y. L. Bile Acid Regulation of Hepatic Physiology III. Bile acids and nuclear receptors // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 284: G349–G356.
 27. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia N. C., Motola-Kuba D. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (11): 1653–1657.
 28. Liu C. M., Tung T. H., Liu J. H. et al. A communitybased epidemiologic study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan // *Dig Dis.* 2004; 22: 87–91.
 29. De Santis A., Attili A. F., Ginanni Corradini S. et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample // *Hepatology.* 1997; 25: 787–790.
 30. Kim J. M., Lee H. L., Moon W. et al. Association between insulin, insulin resistance, and gallstone disease in Korean general population // *Korean J Gastroenterol.* 2007, Sep; 50 (3): 183–187.
 31. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N. C. et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease // *Am J Gastroenterol.* 2005, Apr; 100 (4): 827–830.
 32. Chen C. H., Huang M. H., Yang J. C. et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults // *J Clin Gastroenterol.* 2006, Sep; 40 (8): 745–752.
 33. Каралкин А. В., Петухов В. А., Савельев В. С., Фомин Д. К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. <http://www.gmj.ru>.
 34. Мараховский Ю. X. Желчнокаменная болезнь: на пути к диагностике ранних стадий // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1994; т. IV, № 4. С. 6–25.
 35. Berger M. Y., van der Velden J. J., Lijmer J. G. et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review *Scand // J. Gastroenterol.* 2000; Vol. 35. P. 70–76.
 36. Field A. E., Coakley E. H., Must A. et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. P. 1581–1586.
 37. Hofmann A. F. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease // *Arch Intern Med.* 1999, Dec 13–27; 159 (22): 2647–2658.
 38. Wagner M., Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis // *Ann Hepatol.* 2005 Apr-Jun; 4 (2): 77–99.
 39. Gilat T., Leikin-Frenkel A., Goldiner I. et al. Dissolution of Cholesterol Gallstones in Mice by the Oral Administration of a Fatty Acid Bile Acid Conjugate // *Hepatology.* 2002, Vol. 35, № 3: 597–600.
 40. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Окончательный диагноз. М.: ГЭОТАР, 2008.
 41. Mudipalli A. // *Indian J Med Res.* 2007, 126: 518–527.
 42. Вовк Е. И. Выбор препаратов панкреатина для лечения нарушений пищеварения у больных хроническим панкреатитом и желчнокаменной болезнью. www.pharmateca.ru.



Подпишитесь на электронную версию журнала "Лечащий Врач"

- Доставляется за **НЕСКОЛЬКО** минут!
- Полностью **ИДЕНТИЧЕН** бумажной версии!
- 60 кг сэкономленной бумаги дарят жизнь одному дереву!

Мы ждем Вас:

www.lvrach.ru (раздел "Подписка"),
тел.: +7(495) 725-4785

Реклама

Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами

В. П. Афиногенова, кандидат медицинских наук

М. П. Костинов, доктор медицинских наук, профессор

НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН, Москва

Ключевые слова: вирус гепатита В, микст-инфекция, хронические заболевания печени, вакциноterapia.

В настоящее время установлено, что микст-инфекции гепатит В + гепатит С (ГВ+ГС) достаточно широко распространены среди населения и имеют тенденцию к росту. Они возникают в результате одновременного заражения здорового человека вирусами гепатитов (например, при переливании крови или использовании одной иглы у наркоманов, применяющих психоактивные вещества внутривенно) или при заражении больного хроническим гепатитом другим гепатотропным вирусом. Несмотря на то, что при смешанных формах гепатитов вирус ГВ (ВГВ) может снижать репликативную активность вируса ГС (ВГС), оба вируса усиливают тяжесть поражения печени и риск развития цирроза и первичного рака печени. Так, при гистологических исследованиях печени пациентов с хроническим ГВ (ХГВ) и хроническим ГС (ХГС) и больных с ХГВ, ХГС и хроническим ГД (ХГД) было установлено, что микст-инфекция характеризуется более тяжелым поражением печени по сравнению с таковым при моноинфекции — хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) [1]. В другом контролируемом исследовании у пациентов, которые были носителями одновременно ВГВ и ВГС, чаще развивался цирроз, в сравнении с больными, страдающими только ГС. Наконец, при наличии ко-инфекций ВГВ и ВГС или ВГВ и ВГД высока вероятность развития фульминантного гепатита [1].

В связи с усилением тяжести хронических заболеваний печени (ХЗП) при инфицировании ВГВ, а также нали-

чии высокой частоты случаев смешанных (микст) инфекций, вызванных вирусами ГВ и ГС, вакцинация против гепатита В представляется весьма актуальной. Поэтому Консensusная комиссия по вопросам лечения ГС, созданная Национальным институтом здоровья США, рекомендует пациентам с хроническим ГС проводить вакцинацию как против ГВ, так и против ГА [1]. В то же время Совещательный комитет по практике иммунизации Центра контроля заболеваемости рекомендует иммунизацию лиц с хроническими заболеваниями печени только вакциной против ГА [1]. Однако поскольку все пациенты с хроническими заболеваниями печени имеют высокий риск тяжелого заболевания печени, то в случае если они будут инфицированы вирусом ГА (ВГА), с угрозой его прогрессирования в конечную стадию — цирроз, и могут в последующем нуждаться в пересадке печени с риском вновь инфицирования ВГВ, целесообразным является вакцинация пациентов с хроническими заболеваниями печени как против ГА, так и против ГВ уже в самом начале заболевания [1].

Результаты, полученные отечественными авторами, свидетельствуют о том, что у больных ХЗП и особенно у ХГС снижается эффективность вакцинации против ГВ и антитела (анти-НВs) вырабатываются у них в меньших титрах [2]. При иммунизации против ГВ здоровых лиц и носителей анти-ВГС было выявлено, что в процентном соотношении частота сероконверсий у ответивших на вакцинацию лиц с наличием анти-ВГС была сходной с показателями, зарегистрированными у лиц без анти-ВГС, а спустя три месяца после завершения полного курса вакцинации против ГВ составила 96,4% в обеих

группах. Однако у лиц с наличием анти-ВГС интенсивность выработки антител к НВsAg была ниже как после 2-го, так и после 3-го введения вакцины. По окончании курса вакцинации антитела к ВГВ в титре 10–1000 МЕ/л и свыше 1000 МЕ/л были достоверно ниже у лиц с наличием анти-ВГС в сравнении с таковыми у здоровых лиц [2].

Аналогичные данные были получены зарубежными исследователями [1, 3]. В рамках международного исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины против ГВ у пациентов с разными хроническими заболеваниями печени была проведена вакцинация рекомбинантной вакциной против ГВ — Энджерикс В в дозе 20 мкг по схеме 0, 1 и 6 месяцев. Из исследования исключали пациентов, у которых имелись анти-НВs или антитела к вирусу иммунодефицита человека; принимающих иммуносупрессивные препараты в течение последних 6 месяцев; болеющих декомпенсированными заболеваниями печени; получавших интерферон за 3 месяца до начала исследования. 67 больных (21 женщина, 46 мужчин) с хроническим ГС были включены в группу вакцинированных против ГВ, с исследованием образцов сывороток крови через один месяц после введения третьей дозы. У всех пациентов с ГС выработались антитела к поверхностному антигену ВГВ в титрах, превышающих 10 МЕ/л. Среднее геометрическое титров антител составило 1260 МЕ/л, однако таковые были ниже, чем у здоровых взрослых людей [1].

М. Durand с соавторами [3] изучили результаты вакцинации препаратом Энджерикс В 46 больных хроническим гепатитом С (средний гистологический индекс Кноделя активности процесса у больных — $5,7 \pm 3,4$; серонегатив-

тивных по HBsAg, анти-HBs и анти-HBc). В сравнении со здоровыми лицами (группа сравнения) поствакцинальные анти-HBs антитела среди больных ХГС выявляли несколько реже (87% и 76% соответственно). Отмечена хорошая переносимость вакцины, а также отсутствие изменений в уровнях концентрации ВГС в течение трех месяцев, прошедших от начала вакцинации.

Существует целый ряд факторов, которые могут влиять на развитие гипореактивности у лиц с хроническим поражением печени, снижая эффективность вакцинации против ГВ:

- иммуносупрессия, вызванная основным заболеванием;
- мужской пол, пожилой возраст, курение, употребление алкоголя;
- длительность и степень поражения печени;
- латентная инфекция, вызванная ВГВ;
- генетически опосредованная слабая «отвечаемость» на ВГВ.

В связи с этим перед исследователями встал вопрос, как преодолеть гипореактивность больных ХЗП и достичь адекватного иммунного ответа организма на введение вакцины. В настоящее время усилиями специалистов разработаны общие рекомендации по применению вакцины против ГВ у больных ХЗП и ВГС-инфицированных лиц, которые содержат следующие основные позиции.

1. Увеличение дозы вакцины до 40 мг (вместо стандартных 10–20 мг).
2. Применение удлиненной схемы иммунизации (0, 1, 2 и 12 месяцев).
3. Введение вакцины независимо от вирусной нагрузки и генотипа ВГС.
4. Отмена вакцинации у лиц с циррозом печени (декомпенсированный цирроз является абсолютным противопоказанием) [2].

Опубликованные на сегодняшний день исследования свидетельствуют, что вакцинация против ГВ безопасна и иммуногенна у пациентов с хроническими заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести без декомпенсации, однако отмечается слабая иммуногенность вакцины у пациентов с выраженным циррозом и у реципиентов трансплантатов печени. Это подтверждается результатами, полученными при вакцинации пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и реципиентов трансплантатов печени, которые получали иммуносупрессивную терапию. Sokal и соавт. проводили иммунизацию перед трансплантацией печени и достигли защиты

против ГВ у 73,3% детей с атрезией желчных путей, однако только у 54,6% из них защитные титры антител сохранились через 1–15 месяцев после трансплантации печени. Большинство этих пациентов получили Хевак В («Пастер», Париж, Франция), и лишь некоторые — Энджерикс В. В исследовании, проведенном в Университете Питтсбурга, ответ на иммунизацию вакциной Гептавак В в дозе 20 мкг (3 дозы в течение трех последовательных месяцев) колебался в границах от 44% до 54% у пациентов с поражениями печени в терминальной стадии. Chasalani и соавт. оценивали эффект вакцины Энджерикс В в дозе 20 мкг у пациентов, ожидающих трансплантации печени (схема 0, 1 и 2 месяца), и реципиентов трансплантатов печени (схема 0, 1 и 3 месяца). Из 57 пациентов, ожидающих трансплантации, только у 9 (16%) получен положительный результат, при этом пациенты с холестатическими заболеваниями печени имели иммунный ответ значительно чаще, чем пациенты с нехолестатическими заболеваниями (43% против 7% соответственно).

В другом исследовании вакцинации против ГВ реципиентов трансплантатов печени с применением двойной дозы рекомбинантной вакцины 56 из 140 привитых (40%) ответили выработкой анти-HBs антител в титрах > 10 МЕ/л.

Большой практический интерес вызывают терапевтические возможности вакцины против ГВ, особенно при вакцинации лиц, являющихся носителями ГВ-вируса или страдающих хХГВ и/или ХГС, а также влияние ее на иммунологические и биохимические показатели у привитых.

Вакциноterapia ХГВ основывается на специфическом усилении Т-клеточного ответа у хронически инфицированных больных. Вакцинация способствует пролиферации HBsAg-специфических Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, продуцируют гамма-интерферон и принадлежат к Th1-типу. Снижение уровня ВГВ ДНК в сыворотке этих пациентов позволяет предполагать, что индукция CD4+ Т-клеточного ответа в ходе вакцинотерапии может играть существенную роль в контроле над вирусемией [4]. При проведении мультицентрового контролируемого исследования было показано, что специфическая вакциноterapia стандартными вакцинами против ГВ способствует снижению репликации

ВГВ у 50% хронических вирусоносителей [5, 6].

Возможный терапевтический эффект рекомбинантной вакцины Комбиотех был изучен у 55 носителей ВГВ и больных ХГВ умеренной степени активности, получавших патогенетическую терапию [7]. Часть пациентов (группа сравнения) на фоне общепринятой терапии получала нуклеинат натрия. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 16 до 55 лет, повышение сывороточной активности АЛТ не менее чем в два раза выше верхней границы нормы в течение 6 месяцев до начала исследования. Из наблюдения исключали больных, ранее получавших иммунодепрессанты, стероиды или противовирусные препараты, а также больных, злоупотреблявших алкоголем или наркотиками [7].

Вакцину Комбиотех вводили внутримышечно в область дельтовидной мышцы в объеме 1 мл 1 раз в месяц в течение трех месяцев. Курс терапии нуклеинатом натрия по 0,5 г 3 раза в день составил 5 дней.

Анализ полученных данных позволил установить, что введение вакцины способствовало постепенному снижению активности АЛТ. В группе больных ХГВ, получивших только вакцину, уровень АЛТ за 5 месяцев снизился в 3,9 раза, за то же время в контрольной группе — в 1,2 раза. В группе больных, получивших вакцину и нуклеинат натрия, наблюдалось более существенное снижение уровня АЛТ.

Изучение иммунологической активности вакцины выявило, что уже после первой инъекции вакцины у больных ХГВ отмечалось некоторое снижение титра HBsAg, а через два месяца после третьей инъекции вакцины процент больных, у которых HBsAg обнаруживался в довольно высоких титрах (6000 МЕ/л и выше), уменьшился в 1,4 раза ($35 \pm 11\%$), соответственно уменьшился и титр антигена ($65 \pm 11\%$). В группе хронических носителей HBsAg до лечения вакциной наибольший титр антигена наблюдался у $34 \pm 12\%$ больных, а через два месяца после последней инъекции вакцины — лишь у одного носителя. Более того, у одного носителя HBsAg через два месяца после окончания лечения вакциной в сыворотке крови появились антитела к нему в концентрации 11,2 МЕ/л. В группе больных, пролеченных вакциной и нуклеинатом натрия, только у 10% пациентов после лечения обнаруживался HBsAg в высо-

ких титрах (6000 МЕ/л и выше), что позволило сделать вывод об усилении иммуногенности вакцины нуклеинатом натрия. В этих группах больных (получавших вакцину и нуклеинат натрия) также наблюдалась положительная сероконверсия. Так, у одного больного с ХГВ и у одного носителя HBsAg уже через один месяц после окончания лечения вакциной с адьювантом (нуклеинат натрия) появились антитела к поверхностному антигену в концентрации 15,6 и 12,6 МЕ/л соответственно. Через два месяца после лечения еще у одного носителя HBsAg появились антитела в концентрации 27,2 МЕ/л.

В процессе исследования была выявлена вариабельность изменений в показателях иммунного статуса на вводимые дозы вакцины как у больных ХГВ, так и у носителей HBsAg. Первое введение вакцины у больных ХГВ привело к активации иммунологической реактивности, т. е. отмечалось достоверное уменьшение количества Т-супрессоров, увеличение уровня Т-хелперов и иммуноглобулинов классов А, М, G, снижение концентрации нулевых клеток, а второе — к супрессии: снизилось содержание Т-супрессоров, Т-хелперов, IgA. После третьего введения вакцины уровень Т-супрессоров, Т-хелперов, нулевых лимфоцитов и иммуноглобулинов класса IgG вернулся к исходному. У носителей HBsAg первичное введение вакцины обусловило снижение уровня Т-супрессоров, В-клеток, IgM и увеличение IgA. Авторы считают, что для усиления иммунологического ответа (особенно после второй и третьей инъекции) следует назначать адьюванты [7].

Таким образом, с помощью введения вакцины против гепатита В, вероятно, можно значительно уменьшить число носителей HBsAg и снизить репликацию ГВ-вируса и активность процесса у больных ХГВ.

Также были оценены безопасность, иммуногенность и возможный терапевтический эффект применения вакцины против ГВ у пациентов с ХГС. Все обследуемые были разделены на три группы: группа I — 26 пациентов с ХГС; группа II — 35 здоровых лиц; группа III — 30 пациентов с ХГС, не получавших вакцины против гепатита В, в качестве контроля. Лицам из I и II групп вводили три дозы (20 мг/доза) рекомбинантной вакцины против ГВ по схеме 0, 1 и 6 месяцев. Для серологического тестирования образцы крови пациентов собирали до и через 1 месяц после каждой дозы вакцины. Пациенты

из I и II групп имели протективный уровень анти-HBs после первой дозы вакцины в 30,8% и 17,1% случаев, второй — в 61,5% и 60%, третьей — в 88,5% и 91,4% соответственно. Средние геометрические значения титров анти-HBs в группах также существенно не различались и спустя 7 месяцев после вакцинации составили 360 и 581 МЕ/мл соответственно. В период вакцинации у пациентов с ХГС отмечалось достоверное снижение уровня АЛТ после трех введений вакцины. По мнению авторов [8], вакцинация против ГВ является безопасной и иммуногенной для пациентов с ХГС. Она не снижает уровень РНК ВГС, но стимулирует снижение уровней АЛТ.

Большой интерес представляют данные [9] об эффективности комплексной терапии ХГВ и В+С интерфероном альфа и вакциной против гепатита В. В исследование было включено 20 больных с ХГВ и 8 — с ХГ В+С, в возрасте от 20 до 52 лет (средний возраст $37,9 \pm 11,36$ года). Низкая активность инфекционного процесса была установлена у 37,5% пациентов, а минимальная — у 64,3%.

Все больные получали вакцину против ГВ (Эувакс В) в дозе 20 мкг или Н-В — VAX II в дозе 10 мкг) по схеме 0, 2, 6 месяцев. Первая инъекция вакцины в двойной дозе (Эувакс В в дозе 40 мкг или Н-В — VAX II в дозе 20 мкг) делалась до начала терапии альфа-2 бета-интерфероном (Интрон, Schering-Plough) в дозе 3 млн МЕ по схеме: 1 инъекция в 3 дня в течение 4–9 месяцев. Иммунологическое обследование (субпопуляционный профиль лимфоцитов, функции фагоцитоза и сывороточные иммуноглобулины) проводили до начала лечения и каждые 1–2 месяца в ходе лечения до наступления сероконверсии. Сероконверсией (конец лечения) считали исчезновение антигенов ВГВ в крови, исчезновение антител к ВГС (IgM) и Hbcog и появление антител к HBsAg, по данным иммуноферментного анализа (ИФА). Середина лечения характеризовалась появлением антител к HBeAg и отрицательными результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) сыворотки крови на ВГВ или ВГС (что соответствовало вирусологическому ответу). Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров (средний возраст $26,4 \pm 4,1$ года), у которых были исключены хронические инфекционные заболевания (ВГВ, ВГС, цитомегаловирусная инфекция и хламидиоз).

Сочетанная терапия «вакцина + альфа-2 бета-интерферон» позволила получить подавление вирусной репликации в первые 1–2 месяца от начала лечения у 78,6% больных, сероконверсию HBsAg на анти-HBs — у 96,4%. Исчезновение HBeAg наблюдалось через 6 месяца у всех больных, а анти-HBe через 2–3 месяца от начала лечения появились у всех больных. Наблюдение за пациентами в течение трех лет и более показало, что стойкий ответ на лечение отмечался у 24 (85,7%). К концу лечения нормализовались все популяции лимфоцитов, высоким оставался только уровень лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ-2 (CD25+), оставались сниженными резервы фагоцитоза и кислород-зависимого киллинга [5].

Таким образом, вакцинация против ГВ является актуальной и необходимой больным с ХЗП, пациентам с ХГВ и/или ХГС, носителям ВГВ и/или ВГС, поскольку способствует подавлению вирусной репликации у хронических вирусносителей, может играть существенную роль в контроле над виремией, значительно повышает эффективность лечения ХВГ. ■

Литература

1. Keefe E. B. Vaccination against hepatitis A and B in chronic liver disease // *Viral Hepatitis Review*. 1999. Vol. 5. № 2. С. 77–88.
2. Семенов Т. А. Вакцинация против гепатита А и В больных хроническими заболеваниями печени // *Медицина для всех*. 2001. № 1 (18). С. 25–27.
3. *Pediatrics*. 2001; 107 (4): 626–631.
4. Coullin I. et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens // *J. Infect. Dis*. 1999. 180. P. 15–26.
5. Pol S. et al. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine // *Acta Gastroenterolog. Belg*. 1998. № 61. P. 228–233.
6. Pol S. et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B infection // *Lancet*. 1994. P. 344.
7. Борисова В. Н. и др. Применение вакцины против вирусного гепатита В «Комбиотех» в комплексной терапии больных хроническим гепатитом В и носителей вируса гепатита В / Сб. *Здоровье населения и среда обитания*. М.: Медицина, 1999. № 6 (75). С. 8–11.
8. Lee S. D. et al. Вакцинация против гепатита В пациентов с хроническим гепатитом С // *J Med. Virol*. 1999. № 59 (4). С. 463–468.
9. Курманова Г. М. Рекомбинантная Hbs-вакцина в комплексной терапии хронического вирусного гепатита В и В+С // *Гигиена, эпидемиология и иммунология*. 2003. № 3. С. 106–110.

Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Бубнова, кандидат медицинских наук

В. А. Калинцева

Ю. Г. Мухина, доктор медицинских наук, профессор

РГМУ, Москва

Ключевые слова: целиакия, печень, желчевыводящие пути, холестаза, жировой гепатоз.

Целиакия — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Последний носит универсальный характер: при целиакии нарушается кишечное всасывание всех пищевых составляющих, включая белки, жиры, углеводы, витамины и минералы. При этом повреждение слизистой оболочки тонкой кишки обратимо, и ее состояние восстанавливается после исключения из питания содержащих глютен продуктов. Распространенность целиакии в мире чрезвычайно высока, составляя в странах Европы и Северной Америки 1:100–1:500. Многочисленные исследования в области изучения патогенеза целиакии пока не прояснили всех его деталей, в т. ч. причины полисистемных нарушений. В то же время давно замечено, что при этом заболевании в патологический процесс вовлекаются практически все системы. Так, при целиакии с высокой частотой наблюдается поражение печени, которое отличается значительным разнообразием механизмов ее повреждения и вариантов клинических проявлений.

У детей с целиакией достаточно часто можно определить изолированное повышение активности трансаминаз в крови, а также признаки холестатического синдрома. Аутоиммунное повреждение печени у детей может иметь выражение в виде аутоиммунного гепатита, реже — первичного билиарного цирроза печени, много реже — склерозирующего холангита. В подавляющем большинстве случаев при соблюдении безглютеновой диеты и проведении соответствующей терапии происходит нормализация состояния печени.

Впервые сообщение о возможной ассоциации целиакии и заболеваний печени было представлено медицинской общественности в 1977 году D.J. Pollock, сделавшем свои выводы на основании наблюдений за группой пациентов с общим диагнозом «мальабсорбция» [1]. Из пяти больных с подтвержденной целиакией у двух был выявлен хронический гепатит, причем один из этих двух случаев завершился формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Дальнейшие наблюдения и серьезные научные исследования подтвердили связь между целиакией и риском поражения печени.

Механизмы вовлечения печени в патологический процесс при целиакии до конца не изучены, однако могут быть представлены следующим образом.

1. Мальабсорбция приводит к дефициту в организме энергетического и пластического материала и перестройке обмена веществ. Следствием белковой и энергетической недостаточности является снижение синтетических функций печени, нестабильность клеточных мембран гепатоцитов, развитие жирового гепатоза (стеатоза). Нарушение контроля над образованием и элиминацией свободных радикалов в клетках приводит к активации перекисного окисления липидов (оксидативному стрессу, в англоязычной терминологии), разрушению клеток и переходу стеатоза в стеатогепатит с последующей активацией фибробластов и формированием фиброза.

2. Аутоиммунное поражение печени при целиакии может быть обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, образованием неспецифических для органов желудочно-кишечного тракта антител, в первую очередь, к тканевой транслугтаминазе-2. По данным I.R. Korponay Szabo и соавт. [2] в биоптатах печени с активной целиакией были обнаружены депозиты антител IgA к тканевой транслугтаминазе-2. Данный фермент является весьма распространенным в тканях человека, играя важную роль в процессах регуляции клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, а также взаимодействия между клетками и внеклеточным матриксом, включая ремоделирование и стабилизацию последнего. Антитела к тканевой транслугтаминазе-2 нарушают взаимодействие клеток и матрикса и клеток между собой, способствуя их повреждению.

Другой механизм связан с образованием специфических антител к гепатоцитам у лиц, генетически предрасположенных к аутоиммунным процессам. Предрасполагающими факторами могут быть генетические особенности, связанные, в частности, с генами главного комплекса гистосовместимости II класса. Показано, что к аутоиммунному гепатиту предрасполагают гаплотипы HLA A1 B8 DR3 и HLA DR4, сходные с таковыми при целиакии.

В-третьих, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника способствует поступлению в организм антигенов и инфекционных агентов, вызывающих реакцию со стороны иммунной системы, сенсibilизацию и возможность неспецифического повреждения органов или перекрестных реакций.

По данным T.Lindberg и соавт. дисфункция печени наблюдается не только при целиакии, но также и у детей с энтеропатией в связи с непереносимостью коровьего молока [3], что по мнению авторов обуславливается неспецифическими механизмами, в т. ч. повышенной кишечной проницаемостью. По мнению F.Brazier и соавт. причиной склерозирующего холангита при целиакии

Контактная информация об авторах для переписки: belmersv@mail.ru

является повышенная проницаемость кишечника, открывающая доступ антигенов и инфекционных агентов к билиарному тракту [4]. В то же время в исследовании М. Т. Bardella и соавт. корреляции между гистологическими изменениями в кишке и дисфункцией печени выявлено не было [5].

3. Инфекционное поражение органов возможно в условиях сниженного питания и ослабления специфических и неспецифических защитных механизмов, включая повышенную проницаемость слизистых оболочек.

4. Токсическое поражение печени, возможно, связано как с действием эндогенных веществ, так и поступающих извне.

5. Нарушения микроциркуляции в печени, как проявление микроциркуляторных расстройств в организме в целом, особенно в случаях выраженной дегидратации.

6. Нарушения функции билиарного тракта, в первую очередь, связанные с нарушениями ее регуляции со стороны тонкой кишки.

Следует также отметить, что тесная патогенетическая связь между целиакией и поражением печени подтверждается высокой эффективностью в отношении последних строгого соблюдения безглютеновой диеты.

Большинство исследований состояния печени при целиакии, проведенных во всем мире, касались взрослых пациентов. Исследований, проведенных среди больных целиакией детей, не столь много, но они тоже есть [6–9, 12–17].

Поражение печени при целиакии может быть представлено различными вариантами.

Наиболее часто наблюдается изолированное повышение активности печеночных трансаминаз, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ), впервые описанное В. Hagander и соавт. в 1977 году [10]. По результатам проведенного J. M. Duggan и A. E. Duggan мета-анализа среди 591 взрослого пациента повышение активности трансаминаз было выявлено у 248. В дальнейшем на фоне соблюдения безглютеновой диеты нормализация показателей наступила у 115 из 130 больных, за которыми велось наблюдение в течение одного года и более [11]. В целом, по данным различных авторов, до 47% больных целиакией обнаруживают высокий уровень печеночных трансаминаз в крови. Важно, что в подавляющем большинстве случаев соблюдение безглютеновой диеты приводит к нормализации названных показателей [11, 12]. Интересно, что среди пациентов с необъяснимым повышением трансаминаз целиакия выявляется примерно в 10% случаев [13, 14].

Биопсию печени при целиакии проводят относительно редко, если отсутствуют какие-либо серьезные к тому показания. В одном из исследований был проведен анализ результатов 37 биопсий, среди которых в 5 случаях была выявлена нормальная гистологическая картина, в 25 случаях — неспецифические изменения, у 5 пациентов — хронический активный гепатит и в одном случае — первичный склерозирующий холангит (в этом случае целиакия сочеталась с неспецифическим язвенным колитом) [15]. В ряде работ сообщается о возможности выявления у больных целиакией цирроза печени [16], склерозирующего холангита [15, 16], жирового гепатоза [16–18], гепатоцеллюлярной карциномы [8] и аутоиммунного гепатита [15, 16, 19, 20].

Ассоциация между целиакией и первичным билиарным циррозом печени была впервые описана в 1978 году R. F. Logan и соавт. [21]. В дальнейшем в ряде исследований была показана высокая частота выявления первичного билиарного цирроза печени при целиакии [15, 16, 18, 21], причем многие авторы отмечают улучшение состояния больных при соблюдении безглютеновой диеты.

Используя базы данных системы здравоохранения Великобритании, A. Lawson и соавт. проанализировали тече-

ние целиакии у 4732 больных в сравнении с 23620 сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми лицами [22]. Была показана высокая распространенность первичного билиарного цирроза печени у взрослых, больных целиакией (0,17% по сравнению с контрольной группой — 0,05%, odds ratio 3,63 (95% доверительный интервал: 1,46–9,04)). Другими словами, по результатам приведенного исследования вероятность первичного билиарного цирроза печени при целиакии в 3 раза выше, чем в популяции.

Обобщая данные различных авторов, можно считать, что частота целиакии при первичном билиарном циррозе составляет 0–7%, а цирроза печени при целиакии 0–3%. Риск цирроза печени при целиакии в 3–4 раза выше, чем в популяции [23].

Ассоциация целиакии и первичного склерозирующего холангита впервые была описана в 1988 году J. E. Hay и соавт. [44] на примере трех пациентов с диареей и стеатореей. У двоих из них был также язвенный колит. Частота целиакии среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом составляет по данным различных авторов 0–2,6% [24–26]. У детей ассоциация целиакии и склерозирующего холангита описана в единичных случаях.

Риск аутоиммунного гепатита при целиакии в 6 раз превышает таковой в общей популяции [23]. Частота целиакии при аутоиммунном гепатите составляет 4% как у взрослых [19], так и у детей [27].

Ассоциация целиакии и аутоиммунного гепатита у детей изучалась в Италии в мультицентровом исследовании [28], в которое вошло 909 пациентов с целиакией, из которых аутоиммунный гепатит был выявлен у 1,1% больных. В другом исследовании [29] было проанализировано клиническое течение 14 случаев сочетания целиакии и аутоиммунных заболеваний печени у детей: у 11 больных имел место аутоиммунный гепатит, у одного — аутоиммунный склерозирующий холангит и у двух — синдром перекреста (overlap syndrome).

Значение целиакии для развития печеночной недостаточности до конца не ясно. В исследовании, проведенном в Финляндии [16], в которое вошли 185 взрослых пациентов, ожидающих трансплантацию печени, целиакия была выявлена у 8 (4,3%). При этом у четырех из выявленных больных целиакией наступило значительное улучшение состояния после назначения безглютеновой диеты и трое из них были в конечном итоге даже сняты с листа ожидания трансплантации. Сходное наблюдение приводят V. Ojetti и соавт. [30], описывая 28-летнюю женщину с острой печеночной недостаточностью неясного происхождения, у которой была выявлена целиакия в ходе подготовки к трансплантации печени. Назначение безглютеновой диеты привело к быстрому улучшению состояния. Аналогичные наблюдения случаев цирроза печени описаны и у детей [31].

Жировой гепатоз при целиакии описан многими авторами [17, 32], причем улучшение наступает уже через год соблюдения безглютеновой диеты.

Также описаны отдельные случаи аутоиммунного холангита при целиакии [33, 34]. Описаны случаи ишемии печени и васкулита при целиакии, а также необычный случай Бадди—Киари-подобного синдрома у детей с целиакией из Алжира и Туниса. У трех взрослых пациентов описана обструкция печеночной вены [12]. Описаны гепатоцеллюлярная карцинома и лимфома, как наиболее частые опухоли, встречающиеся при целиакии [12].

При целиакии нарушается функция желчевыводящих путей, способствуя формированию холестатического синдрома.

Многочисленные наблюдения указывают, что при целиакии в активной стадии опорожнение желчного пузыря замедлено. Данный феномен может быть связан как с нарушением

гуморальной регуляции моторики желчевыводящих путей, так и со снижением чувствительности мышцы к холецистокинину. Действительно, при целиакии имеет место снижение секреции холецистокинина и повышение секреции соматостатина эндокринными клетками тонкой кишки. Повышение продукции соматостатина обусловлено гиперрегенераторной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки и гиперплазией D-клеток. Соматостатин подавляет секрецию холецистокинина, важнейшего регулятора моторики желчевыводящих путей, но и сам оказывает ингибирующее действие на моторику ЖКТ. Аналогичная ситуация наблюдается, например, при соматостатиноме и лечении препаратами соматостатина [35].

По данным М. Fgaquelli и соавт. (1999 г.) у больных целиакией, по сравнению со здоровыми лицами, значительно увеличен объем желчного пузыря натощак, достоверно выше уровень соматостатина в крови ($25,7 \pm 9,7$ мл по сравнению с $16,8 \pm 7,0$ мл, $p = 0,021$ и $9,3 \pm 4,6$ по сравнению с $4,8 \pm 3,4$ пмоль/л, $p = 0,023$ соответственно), значительно меньше сокращение пузыря в ответ на пищу ($55 \pm 11,2\%$ по сравнению с $76 \pm 7,2\%$, $p = 0,005$), а также пик концентрации холецистокинина и площадь под кривой его секреции ($3,1 \pm 2,3$ пмоль/л по сравнению с $10,5 \pm 6,9$ пмоль/л, $p = 0,028$ и 157 ± 142 пмоль/л/90 мин по сравнению с 453 ± 229 пмоль/л/90 мин, $p = 0,028$ соответственно). Перечисленные выше изменения нормализовались при соблюдении безглютеновой диеты [36].

По данным Н. И. Урсовой и соавт. при целиакии происходит ухудшение кровенаполнения печени по реогепаатографическим показателям [37].

По нашим данным (В.А. Калинцева, Л.В. Бубнова, С.В. Бельмер и соавт.) в активном периоде целиакии у 34 обследованных детей (24 девочки и 10 мальчиков, в возрасте от 10 месяцев до 2,5 лет с целиакией в активном периоде и в периоде ремиссии через 1 и 3 года) отмечается достоверно определяемое радиоизотопным методом снижение печеночного кровотока. Ежегодные контрольные обследования в течение трех лет в период ремиссии при строгом соблюдении безглютеновой диеты показали, что печеночный кровоток через 1 год по-прежнему оставался сниженным у всех детей, а через 3 года — у 81,8% детей.

По данным гепатобилиарной скинтиграфии (ГБСГ) поступление радиофармпрепарата (РФП) в гепатоцит замедлено у всех обследованных нами детей в активном периоде целиакии, а выход в желчь — у 87,5%. В периоде ремиссии сниженное поступление РФП в гепатоцит сохранялось (через 1 год у 67% детей, через 3 года у 90% детей!), также как и сниженный выход РФП из гепатоцита (через 1 год у 58,3% детей, через 3 года у 30% детей). Таким образом, функция гепатоцита остается нарушенной и в ремиссии заболевания. В большей степени нарушен процесс поступления РФП в гепатоцит, чем его выведение из гепатоцита.

По данным ультразвукового исследования печени и желчного пузыря выявляется утолщение стенки желчного пузыря у 78% детей, уплотнение — у 22%, осадок в просвете — у 44% детей, внутрипеченочные протоки визуализируются у 14% обследованных детей. В ремиссии утолщение стенки желчного пузыря снижается и выявляется через 1 год у 60% детей ($p < 0,01$), через 3 года у 47% детей. Одновременно с этим случаи уплотнения стенки желчного пузыря достоверно увеличиваются (через 1 год у 25% детей, через 3 года у 53% детей ($p < 0,001$)). Осадок в желчном пузыре постепенно исчезает (через 1 год остается у 30% детей ($p < 0,05$), через 3 года — у 17% детей, $p < 0,05$). В то же время внутрипеченочные протоки через 3 года визуализируются уже у 30% детей.

Биохимическое исследование крови в активном периоде целиакии показало, что происходит резкое повышение пока-

зателей активности гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТП) у 54% обследованных детей.

Полученные данные свидетельствуют о наличии как внутри-, так и внепеченочного холестаза в активном периоде целиакии. В периоде ремиссии ни в одном случае активность гамма-ГТП не была повышена.

Троим больным в активный период целиакии была проведена пункционная биопсия печени, которая позволила выявить признаки жировой дистрофии.

Наши данные показали, что функциональное состояние гепатоцита страдает при целиакии в значительной степени. Происходит нарушение билиарного транспорта по смешанному типу, замедляется поступление РФП в гепатоцит, экскреция его из гепатоцита и транспорт по желчным протокам, выход желчи в двенадцатиперстную кишку. Другими словами, имеют место признаки как внутри-, так и внепеченочного холестаза. В этом случае обосновано назначение антихолестатических и гепатопротективных средств, включая препараты урсоеоксихолевой кислоты (Урсофальк), показавших, по нашим наблюдениям, свою высокую эффективность в этой группе больных. В период ремиссии указанные нарушения полностью не исчезают, сохраняются явления гипомоторики желчевыводящих путей с холестатическим синдромом, у многих детей сохраняется гипертрансаминаземия.

УДХК является третичной желчной кислотой, которая содержится в желчи человека и некоторых животных (в т. ч. медведя). У человека доля УДХК в общем пуле желчных кислот не превышает 5%.

Первый опыт применения УДХК в современной медицине связан с лечением ее препаратами желчнокаменной болезни, однако по мере дальнейшего ее клинического применения было выявлено большое число разнообразных положительных эффектов. Механизм действия УДХК связан с замещением в желчи гидрофобных желчных кислот, при избыточном накоплении которых проявляется их цитотоксическое действие. Прием ее в составе препаратов (например, Урсофальк) приводит к повышению концентрации УДХК в желчи до 60% [38]. УДХК (Урсофальк) обладает также непосредственным влиянием на обмен холестерина, регуляцию апоптоза в клетках эпителия желчных протоков и кишечника, экспрессию провоспалительных цитокинов и многие другие.

Препараты УДХК обладают многообразными доказанными эффектами: антихолестатическим, литолитическим, гипохолестеринемическим, гепатопротективным, цитопротективным, антифибротическим, иммуномодулирующим, антиоксидантным, а также влиянием на процессы апоптоза.

Широкое применение УДХК нашла у больных с билиарными сладжами — взвесью желчи, выявляемой при УЗИ, частицы которой состоят из моногидрата холестерина размером от 0,01 до 5 мм. Его распространенность среди лиц с патологией билиарного тракта составляет 24–74%. В настоящее время билиарный сладж отнесен к I стадии желчнокаменной болезни (III съезд НОГР, 2002). Применение УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки при билиарном сладже приводит в течение 6 месяцев к его устранению у 85% больных, хотя у части больных требуется пролонгированный курс терапии до 12 месяцев при увеличении дозы препарата до 20 мг/кг в сутки [39].

Другая область применения УДХК — неалкогольный стеатогепатит (жировой гепатоз). Назначение УДХК при этом заболевании в дозе 13–15 мг/кг оказывает положительное влияние как на биохимические показатели цитолиза и холестаза, так и на гистологические признаки патологического процесса [40, 41].

Препараты УДХК показали себя эффективными также при аутоиммунных заболеваниях печени, включая аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит [42, 43].

Урсофальк нашел широкое применение в педиатрической практике в различных возрастных группах. Препарат в высокой дозе 20–30 мг/кг массы тела в день оказывает положительный эффект у большинства детей с прогрессирующим семейным внутривнутрипеченочным холестазом. Эффективность его применения показана при применении у детей с синдромом Алажиля. При этом у большинства детей терапия УДХК сопровождается увеличением массы и длины тела. Урсофальк также эффективен у новорожденных с крайне низким весом при рождении, а также у недоношенных детей, находящихся на полном парентеральном питании, у которых в подавляющем большинстве случаев развивается холестатический синдром. Урсофальк уменьшает проявления холестаза более чем у 90% больных детей с кишечной недостаточностью, в том числе при синдроме короткой кишки [44].

Первым лекарственным препаратом УДХК стал Урсофальк, выпуск которого был налажен в 1979 году и является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе. Другими словами, все препараты УДХК для регистрации в Евросоюзе обязаны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Соответственно, большинство исследований по клинической эффективности и безопасности УДХК в Европе проводились с применением Урсофалька начиная с 1979 года. Их число на сегодняшний день превысило 4 тысячи.

Кроме того, Урсофальк — единственный на сегодняшний день препарат УДХК, выпускающийся не только в форме капсул, но также в форме суспензии для приема внутрь (250 мг/5 мл), полностью биоэквивалентной капсулам [45], что позволяет решить проблему его применения у детей первых лет жизни.

Как было показано выше, при целиакии обнаруживаются разнообразные изменения состояния печени как аутоиммунной, так и неаутоиммунной природы, часто сопровождаемые синдромом холестаза. Применение препаратов УДХК (Урсофальк) при целиакии, таким образом, является оправданным, что нашло подтверждение как в отечественных (включая собственные), так и зарубежных исследованиях [46, 47]. Рекомендуются дозы препарата Урсофальк составляют 10–15 мг/кг массы тела в сутки, но они могут быть при необходимости увеличены до 15–17 мг/кг массы тела. Длительность курса составляет обычно 3–4 недели и пролонгируется при наличии показаний.

Таким образом, при целиакии в результате действия комплекса патогенетических механизмов нарушается функциональное состояние печени, а у части пациентов могут наблюдаться деструктивные изменения, в первую очередь, обусловленные аутоиммунным повреждением органа. Последствия представленных нарушений отражаются на всех видах обмена веществ в организме больного, но также усугубляют уже имеющиеся нарушения процессов кишечного переваривания и всасывания вследствие сниженного желчевыделения. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать исследование состояния печени у детей с целиакией с последующим назначением терапии, направленной, в первую очередь, на купирование холестатического синдрома. В случае его выявления целесообразно назначение антихолестатических средств, в частности, препаратов урсодеоксихолевой кислоты (Урсофальк), эффективность которых доказана многолетним опытом применения. ■

Литература

1. Pollock D. J. The liver in coeliac disease // *Histopathology*. 1977. Vol. 1. P. 421–430.
2. Korponay Szabo I. R., Halttunen T., Szalai Z., Laurila K., Kiraly R., Kovacs J. B. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 641–648.
3. Lindberg T., Berg N. O., Borulf S. et al. Liver damage in coeliac disease or other food intolerance in childhood // *Lancet*. 1978. Vol. 1. P. 390–391.
4. Brazier F., Delceuserie R., Sevestre H. et al. Primary sclerosing cholangitis and coeliac disease; beneficial effect of gluten free diet on the liver // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994. Vol. 6. P. 183.
5. Bardella M. T., Fraquelli M., Quatrini M. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 833–836.
6. Franzese A., Iannucci M. P., Valerio G. et al. Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001. Vol. 33. P. 329–332.
7. Farre C., Esteve M., Curcoy A. et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue // *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 97. P. 3176–3181.
8. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N. et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia // *Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 26–29.
9. Arvola T., Mustalahti K., Saha M. T. et al. Celiac disease, thyrotoxicosis, and autoimmune hepatitis in a child // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2002. Vol. 35. P. 90–92.
10. Hagander B., Berg N. O., Brandt L., Norden A., Sjolund K., Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease // *Lancet*. 1977. Vol. 2. P. 270–272.
11. Duggan J. M., Duggan A. E. Systematic review: the liver in coeliac disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. Vol. 21. P. 515–518.
12. Freeman H. J. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease // *World J Gastroenterol*. 2006. Vol. 12. P. 1503–1508.
13. Ishiyama Y. The present and future of neurophysiological examination // *Rinsho Byori*. 1998. Vol. 46. P. 879–886.
14. Bardella M. T., Vecchi M., Conte D., Del Ninno E., Fraquelli M., Pacchetti S., Minola E., Landoni M., Cesana B. M., De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease // *Hepatology*. 1999. Vol. 29. P. 654–657.
15. Jacobsen M. B., Fausa O., Elgjo K., Schrumpe E. Hepatic lesion in adult coeliac disease // *Scand J Gastroenterol*. 1990. Vol. 25. P. 656–662.
16. Kaukinen K., Halme L., Farkkila M. et al. Coeliac disease in patients with severe liver disease; gluten-free diet may reverse hepatic failure // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. P. 881–888.
17. Nafschitz J. E., Yeshurun D., Zuckerman E., Arad E., Boss J. E. Massive hepatic steatosis complicating coeliac disease: report of a case and review of the literature // *Am J Gastroenterol*. 1987. Vol. 82. P. 1186–1189.
18. Mitcheson H. C., Record C. O., Bateson M. C., Cobden I. Hepatic abnormalities in coeliac disease: three cases of delayed diagnosis // *Postgrad Med J*. 1989. Vol. 65. P. 920–922.
19. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N. et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis // *Dig Dis Sci*. 1998. Vol. 43. P. 2190–2195.
20. Lindberg J., Ahren C., Iwarson S. Intestinal villous atrophy in chronic active hepatitis // *Scand J Gastroenterol*. 1979. Vol. 14. P. 1015–1018.
21. Logan R. F., Ferguson A., Finlayson N. D. et al. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? // *Lancet*. 1978. Vol. 1. P. 230–233.
22. Lawson A., West J., Aithal G. P., Logan R. F. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. Vol. 21. P. 401–405.
23. Ludvigsson J. F., Elfstrom P., Broome U., Ekblom A., Montgomery S. M. Celiac disease and risk of liver disease: A general population-based study // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 63–69.
24. Fidler H. M., Butler P., Burroughs N. et al. Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences // *Gut*. 1998. Vol. 43. P. 300.
25. Fine K. D., Ogunji F., Saloum Y. et al. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C // *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96. P. 138–145.

26. *Schrumpf E., Abdelnoor M., Fausa O.* et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis // *J Hepatol.* 1994. Vol. 21. P. 1061–1066.
27. *Francavilla R., Castellaneta S. P., Davis T., Hadzic N., Mieli Vergani G.* Coeliac disease in children with autoimmune hepatitis // *Dig Liver Dis.* 2001. Vol. 33. P. 624 (abstract).
28. *Ventura A., Magazzu G., Greco L.* Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117. P. 297–303.
29. *Maggiore G., Massei F., Ventura A.* et al. Autoimmune liver disorders and coeliac disease in children: The SIGEP-CALD Study // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001. Vol. 32. P. 387.
30. *Ojetti V., Fini I., Zileri Dal Verme L., Migneco A., Pola P., Gasbarrini A.* Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: A case report // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 17. P. 1119–1121.
31. *Pavone P., Guttadauria S., Leonardi S.* et al. Liver transplantation in a child with celiac disease // *J Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 20. P. 956–960.
32. *Sood A., Midha V., Sood N.* Nonalcoholic steatohepatitis, obesity and celiac disease // *Indian J Gastroenterol.* 2003. Vol. 22. P. 156.
33. *Gogos C. A., Nikolopoulou V., Zolota V., Siampi V., Vagenakis A.* Autoimmune cholangitis in a patient with celiac disease: a case report and review of the literature // *J Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 321–324.
34. *Sedlack R. E., Smyrk T. C., Czaja A. J., Talwalkar J. A.* Celiac disease-associated autoimmune cholangitis // *Am J Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. P. 3196–3198.
35. *Fraquelli M., Pagliarulo M., Colucci A., Paggi S., Conte D.* Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease // *Dig Liver Dis.* 2003. Vol. 35. Suppl. 3. S12–16.
36. *Fraquelli M., Bardella M. T., Peracchi M., Cesana B. M., Bianchi P. A., Conte D.* Gallbladder emptying and somatostatin and cholecystokinin plasma levels in celiac disease // *Am J Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 7. P. 1866–1870.
37. *Урсова Н. И.* Клинико-лабораторная диагностика, диспансеризация больных с целиакией и лактазной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985.
38. *Hess L. M., Krutzsch M. F., Guillen J.* et al. Results of a phase I multiple-dose clinical study of ursodeoxycholic Acid // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004. Vol. 13. P. 861–867.
39. *Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Богданов П. Н.* Билиарный сладж: нерешенные вопросы // *Лечащий Врач.* 2007. № 6. С. 24–28.
40. *Буверов А. О.* Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium Medicum.* 2005. Том 7. № 6. С. 460–463.
41. *Ratzju V.* et al. A proposal for current and future therapeutic strategies in NASH / EASL Special conference «NAFLD/NASH and related metabolic disease», Bologna, Italy, 2009.
42. *Kuiper E. M. M., Hansen B. E., De Vries R. A.* et al. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. P. 1281–1287.
43. *Stiehl A., Benz C., Sauer P.* Primary sclerosing cholangitis // *Can J Gastroenterol.* 2000. Vol. 14. P. 311–315.
44. *De Marco G., Sordino D., Bruzzese E., Di Caro S., Mambretti D., Tramontano A.* et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 24. P. 387–394.
45. *Setchell K. D., Galzigna L., O'Connell N., Brunetti G., Tauschel H. D.* Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment // *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. Vol. 21. P. 709–721.
46. *Niessen K. H., Teufel M., Brugmann G.* Sulphated bile acids in duodenal juice of healthy infants and children compared with sulphated bile acids in paediatric patients with various gastroenterological diseases // *Gut.* 1984. Vol. 25. P. 26–31.
47. *Abenavoli L., Arena V., Giancotti F., Vecchio F. M., Abenavoli S.* Celiac disease, primary biliary cirrhosis and helicobacter pylori infection: one link for three diseases // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010. Vol. 23. P. 1261–1265.

Урсодезоксихолевая кислота
Урсофальк®

**Золотой стандарт
в лечении холестатических
заболеваний печени**

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Реклама

К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррекция терапии

О. В. Федорова, кандидат медицинских наук

Э. Н. Федулова, кандидат медицинских наук

О. А. Тутина

Л. В. Коркоташвили, кандидат медицинских наук

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Нижний Новгород

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, вещества низкой и средней молекулярной массы, энтеросорбент.

Согласно этиопатогенетической модели воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), разработанной в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии, эти заболевания, к которым относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона, представляются как каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций: адаптационно-микроциркуляторных, гипоксическо-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды. Учитывая представленную концепцию, терапия ВЗК предусматривает воздействие на все ее звенья: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, коррекция дефицитных состояний, иммунокоррекция, снятие психоэмоционального напряжения. Для решения поставленных задач используются следующие виды лечения: диетотерапия, лекарственная терапия, фитотерапия, оперативное лечение [1, 2].

Повышение эффективности современной терапии невозможно без учета отдельных, вновь уточняемых звеньев патогенеза. Одно из них связано с развитием эндогенной интоксикации (ЭИ). Возникновение ЭИ у детей с ВЗК обусловлено повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от распростра-

ненности, глубины и характера поражения толстой кишки.

По основному механизму развития различают следующие виды ЭИ: обменная (продукционная) — вследствие нарушения тканевых обменных процессов; ретенционная — результат задержки конечных или промежуточных продуктов нормального обмена; резорбционная — вследствие поступления во внутреннюю среду организма продуктов распада тканей или содержимого кишечника; интоксикационная — обусловленная воздействием бактериальных токсинов. По-видимому, механизм развития ЭИ у больных ВЗК смешанный, а развивающаяся в результате ЭИ перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндотоксикоза.

Что же представляют собой эндогенные токсины? Это: 1) бактериальные экзо- и эндотоксины, поступающие в кровь из энтеральной среды и очагов деструкции; 2) конечные метаболиты и промежуточные продукты обмена в высоких концентрациях; 3) биологически активные вещества различных классов в концентрациях, превышающих физиологические; 4) перекисные продукты; 5) протеолитические, липолитические и другие виды ферментов. Существует также классификация токсинов по размерам, в соответствии с которой выделяют четыре группы: I группа — низкомолекулярные токсины, размер до 500 дальтон; II группа — среднемолекулярные токсины, размер от 500 до 5000 дальтон; III группа — крупномолекулярные токсины, с размером молекул свыше десяти тысяч дальтон; IV группа — сверхмолеку-

лярные токсины, с размером молекул в миллионы дальтон.

Действие эндотоксинов на клеточные структуры весьма разнообразно: повреждение клеточных мембран, активация лизосомальных ферментов клетки, блокада митохондриального окисления, ингибирование рибосомального синтеза, инициирование свободнорадикальных процессов и др. Развивающаяся при этом разбалансировка иммунологических процессов и различных метаболических циклов создает условия для поддержания активности воспалительного процесса в слизистой оболочке и сопровождающих его микроциркуляторных нарушений, которые опосредованно способствуют развитию и стойкости дисбиоза.

Действие эндотоксинов осуществляется путем прямых или опосредованных механизмов взаимодействия с эффекторными органами, клетками или субклеточными структурами. К веществам смешанного действия можно отнести продукты деструкции тканей, бактериальные экзотоксины, фракцию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Они представляют собой вещества различной природы с молекулярной массой до 10000 Дн. К ним относятся, в том числе, продукты свободнорадикального окисления, промежуточного метаболизма, накапливающиеся в организме в превышающих нормальные концентрациях. Эти вещества можно подразделить на две фракции: катаболическую и анаболическую. В физиологических условиях как концентрация, так и распределение ВНСММ поддерживаются в организме на постоянном и индивидуальном уровне. При этом они распределяются

в крови между белками-носителями и гликокаликсом эритроцитов, способными транспортировать эти вещества. Области влияния ВНСММ являются одновременно система коагуляции, сосудистая стенка, гладкомышечные элементы, митохондрии, лизосомы и другие элементы, на которые эти вещества влияют непосредственно или через включение каких-либо посредников. Анализ ВНСММ на токсичность показал, что они обладают также иммунодепрессивным эффектом — ингибируют реакции бласттрансформации лимфоцитов, образование розеток лимфоцитами, фагоцитарную активность лейкоцитов, замедляют нервную проводимость, а также влияют на процессы тканевого дыхания, подавляя способность аккумулировать и трансформировать энергию. Поэтому ВНСММ в настоящее время большинством авторов рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации, а определение концентрации ВНСММ в биологических средах организма является одним из наиболее информативных и доступных способов оценки выраженности ЭИ.

В целом развитие процесса эндогенной интоксикации можно представить как поступление эндогенных патологических субстанций из очага их образования (толстая кишка) через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие), органы выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования патологических субстанций (жировая ткань, нервная, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань). Кровь и ее компоненты не являются только пассивными органами доставки эндотоксинов к системам детоксикации, выведения и депонирования, а активно принимают участие во всех этих процессах. Сорбционная емкость эритроцитов по отношению к таковой белков плазмы значительно больше. Способность к транспортировке и накоплению разных веществ небольшой молекулярной массы зависит от специфического строения мембраны эритроцита. Эритроцит способен адсорбировать на своей поверхности значительное количество веществ разных классов, особенно олигопептидов (ОП), и транспортировать имеющиеся в плазме ВНСММ, ОП. Концентрация токсических веществ в организме увеличива-

ется, если поступление и образование патологических субстанций превышает возможности их биотрансформации и элиминации, а также при функциональной недостаточности органов фиксации, инактивации, выведения и депонирования. Эти функциональные системы сами становятся опосредованным источником поступления токсинов в кровь.

Известно, что клинические проявления ЭИ очень многообразны и включают большой комплекс жалоб астеновегетативного характера, диспепсических и трофических нарушений. Такой полиморфизм объясняется тем, что развитие ЭИ связано с процессом накопления в организме больших избыточного количества промежуточных и конечных метаболитов, оказывающих токсическое действие на все органы и системы жизнеобеспечения. Развившийся эндотоксикоз, формирующий клиническое проявление ЭИ, определяет и исход заболевания, поскольку перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям.

Клинические симптомы ЭИ при ВЗК неспецифичны. Это так называемые «общие», во многом субъективные симптомы: слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, головная боль, нарушение сна, плохой аппетит, похудание, потливость, эмоциональная лабильность (как проявление нейротоксикоза), общая температурная реакция и т. д.

Цель работы: изучение эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей как нового аспекта патогенеза и обоснование эфферентной терапии.

Материалы и методы. Нами проведено клиническое наблюдение за 25 больными ВЗК от 5 до 17 лет; параллельно обследовались 40 детей с хроническими запорами различной выраженности. Неспецифический язвенный колит в соответствии с классификацией различали по форме с указанием локализации процесса и активности; фазе заболевания с указанием степени тяжести и течению. Кроме этого отмечали наличие внекишечных проявлений, осложнений, сопутствующих заболеваний. У детей с болезнью Крона толстой кишки изучаемые показатели рассматривались в зависимости от локализации, протяженности процесса и фазы заболевания. При клини-

ческом исследовании больных, помимо тщательного сбора анамнестических сведений, уделяли внимание абдоминальному болевому синдрому, диспепсическому и колитическому синдрому. Особое значение придавали наличию и выраженности проявлений общей интоксикации, в том числе нарушению общего состояния (ухудшение сна, беспокойство, недомогание, слабость, головные боли, снижение успеваемости, немотивированный субфебрилитет) и наличию трофических нарушений (снижение эластичности и сухость кожных покровов, дистрофические изменения волос и ногтей, периорбитальный цианоз). Физическое развитие оценивалось по ростовесовым показателям. При работе был использован комплекс методик, применяемый в педиатрии, в том числе клинико-лабораторные, биохимические, иммунологические, микробиологические исследования. Инструментальное обследование желудочно-кишечного тракта включало ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, рентгеновское и эндоскопическое исследование толстой кишки с морфологическим анализом биоптатов слизистой оболочки. Эндогенная интоксикация оценивалась по содержанию ВНСММ в эритроцитах, плазме и моче методом Малаховой М. Я. и соавт. [3]. Суть последнего способа состоит в осаждении крупномолекулярных частиц плазмы крови и эритроцитов раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) 150 г/л и регистрации спектральной характеристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн 238–298 нм. Регистрация спектра в данной зоне ультрафиолетовой части позволяет произвести комплексную оценку токсичных продуктов и более 200 наименований веществ, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме [4].

Результаты. У всех наблюдаемых зафиксирована ЭИ. Было выявлено, что в начальной фазе интоксикации наблюдается увеличение сорбционной емкости эритроцитов без подъема концентрации этих веществ в плазме крови (компенсаторная фаза). Во второй фазе наблюдается умеренное увеличение концентрации ВНСММ как в плазме крови, так и эритроцитах (фаза накопления продуктов из очага агрессии). В третьей фазе концентрация ВНСММ на эритроцитах остается неизменной (фаза полного насыщения), а в плазме крови

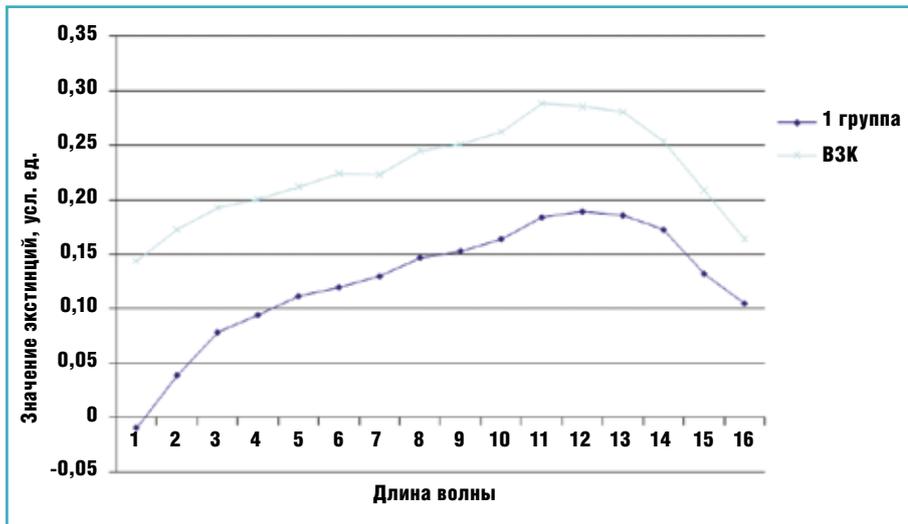


Рис. 1. Спектрограммы плазмы крови детей с запорами и ВЗК

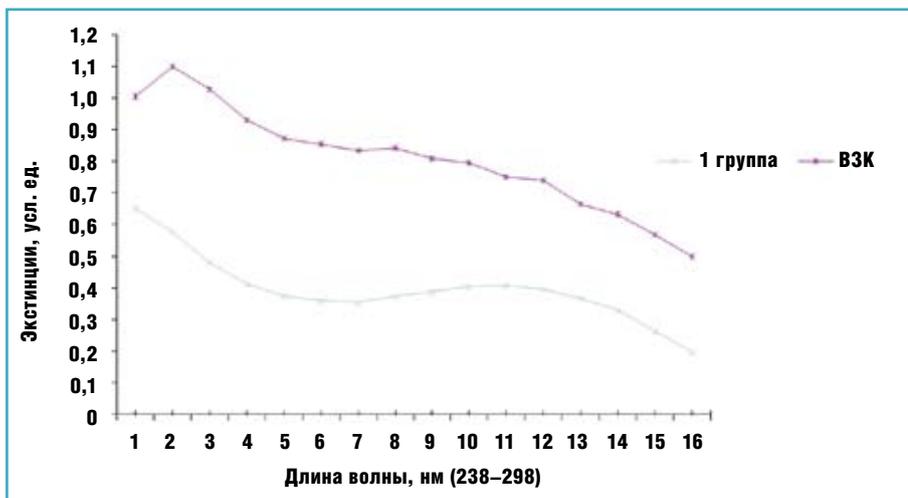


Рис. 2. Спектрограммы супернатантов мочи

концентрация их продолжает нарастать, достигая значительных вели-

чин (фаза обратимой декомпенсации органов детоксикации). Наконец, чет-

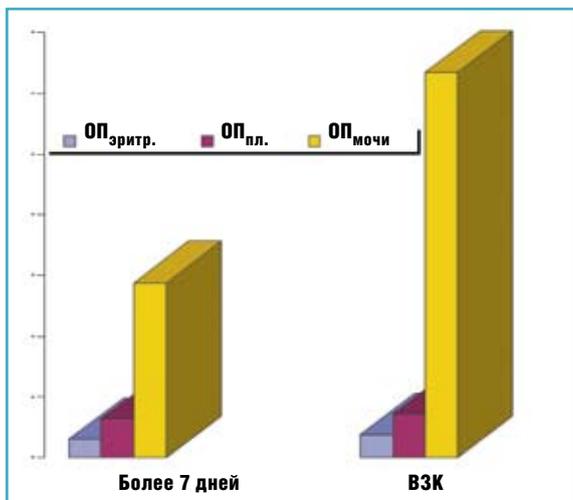


Рис. 3. ОП эритроцитов, плазмы и мочи у детей с ВЗК и запорами более 7 дней

вертая фаза интоксикации характеризуется снижением концентрации ВНСММ на эритроцитах (вероятные изменения структуры мембран) и ростом содержания ВНСММ в плазме крови (фаза несостоятельности систем гомеостаза и необратимой декомпенсации органов детоксикации). Пятая, терминальная стадия эндогенной интоксикации характеризуется значительным повреждением мембран, сопровождающимся снижением содержания ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови (поступленные продукты катаболизма

внутриклеточно, фаза полной дезинтеграции систем и органов).

Профиль спектрограммы эритроцитов при анализе средних значений супернатанта после осаждения эритроцитарной массы ТХУ имел вид гиперболы с максимумом экстинкции при длине волны 258 нм. Это обусловлено преимущественным наличием ВНСММ, содержащих фрагменты нуклеиновых кислот, имеющих максимум на данной длине волны. Содержание ВНСММ плазмы у больных с ВЗК было в 1,5 раза выше, чем у детей с запорами. Профили самих спектрограмм по форме практически одинаковы, при этом площадь поверхности под кривыми наибольшая у больных с ВЗК (рис. 1).

Определение содержания ВНСММ в моче позволило оценить детоксикационные возможности организма. У детей с ВЗК содержание ВНСММ в моче было достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Спектрограмма мочи (рис. 2) у детей контрольной группы имела два максимума: первый, соответствующий пику содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина и других азотсодержащих продуктов — при длине волны 240–244 нм, и второй, соответствующий основному максимуму веществ плазмы крови — при длине волны 282 нм. У больных с ВЗК кривая имела несколько иной профиль и была расположена значительно выше с максимумом стояния при длине волны 242 нм. Одномоментное определение олигопептидов, дающих Лоури-положительную реакцию, позволило количественно оценить меру активности протеолитических процессов в крови. Достоверное повышение значений ОП отмечено у больных с ВЗК (рис. 3).

Индекс токсемии — суммарное отражение содержания ВНСММ в каждой среде и адекватно характеризует тяжесть токсикоза. Индекс интоксикации (ИИ) представляет собой сумму ИТ плазмы и эритроцитов. Он является интегральным показателем ЭИ крови и высчитывается по формуле: $ИИ = ВНСММ_{пл.} \times ОП_{пл.} + ВНСММ_{эр.} \times ОП_{эр.}$. Оба этих показателя были достоверно более высокими у детей с ВЗК ($p = 0,05$).

Коэффициент степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) рассчитывается как отношение ВНСММ крови и мочи и характеризует адекватность выведения почками токсических веществ. Обратный ему показатель — коэффициент степени выведения токсинов (КСВТ) представляет собой отношение ВНСММ мочи и крови.

Коэффициент смещения спектрограммы плазмы (КССП) рассчитывается как отношение интегральных показателей ВНСММ плазмы при длинах волн до и после 282 нм, и у больных с ВЗК смещение спектрограммы плазмы было более выраженным ($p = 0,05$). О преимущественном накоплении ВНСММ в плазме у больных с ВЗК из-за снижения сорбционной емкости эритроцитов ($p = 0,05$) свидетельствует возрастание соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов (К1).

Обсуждение. Таким образом, развитие хронической толстокишечной интоксикации протекает фазово и достигает значительных значений у больных с ВЗК.

Эндогенная интоксикация и взаимосвязанные с ней метаболические, иммунологические сдвиги, морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке толстой кишки, помимо диеты и назначения патогенетической противовоспалительной терапии с коррекцией дисбиотических нарушений, обосновывают необходимость и целесообразность применения препаратов из группы энтеросорбентов (ЭС). Как известно, энтеросорбция — метод, основанный на связывании и выведе-

нии из организма через желудочно-кишечный тракт эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. ЭС — лечебные препараты различной структуры и состава, осуществляющие связывание веществ в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, ионообмена и комплексообразования. У хорошо зарекомендовавших себя методов экстракорпоральной детоксикации выявлены и отрицательные стороны непосредственного контакта сорбентов с кровью, плазмой или лимфой. Они выражаются в повреждающем действии поглотителей на ферментные элементы, белки и ферментные системы крови, перераспределении жидкости между секторами организма, трансминерализации, нарушении проницаемости клеточных мембран. В связи с этим при ВЗК обосновано применение более щадящего метода — энтеросорбции [5].

Лечебное действие энтеросорбции обусловлено прямыми и опосредованными механизмами. К прямому относится: сорбция ядов и ксенобиотиков, поступающих *per os*; сорбция ядов, выделяемых в хилус с секретом слизистых оболочек, печени, поджелудочной железы; сорбция эндоген-

ных продуктов секреции и гидролиза; сорбция биологически активных веществ (БАВ) — нейропептидов, простагландинов, серотонина, гистамина и др.; сорбция патогенных бактерий и бактериальных токсинов; связывание газов и др. Опосредованное действие обусловлено предотвращением или ослаблением токсикоаллергических реакций, снижением метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации, коррекцией обменных процессов и иммунного статуса, улучшением гуморальной среды, устранением дисбаланса БАВ, восстановлением целостности и проницаемости слизистых оболочек, устранением метеоризма, улучшением кровоснабжения кишечника.

Наиболее патогенетически обоснованным является назначение в качестве энтеросорбента Энтеросгеля, действующим веществом которого является полиметилсилоксана полигидрат (продукт нелинейной поликонденсации 1,1,3,3-тетрагидрокси-1,3-диметилдисилоксана полигидрат). Он имеет пористую структуру кремний-органической матрицы (молекулярная губка) гидрофобной природы, которая характеризуется сорбционным действием по отношению к средномолекуляр-

Выводит
токсические вещества

Восстанавливает
микрофлору и
слизистые оболочки

- **Гастроэнтерология** (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, дисбактериоз)
- **Инфекционные заболевания** (острые кишечные инфекции бактериального и вирусного происхождения, вирусные гепатиты, ОРВИ)
- **Аллергия** (диатез, атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, бронхиальная астма, аллергический ринит)

**РАЗРЕШЕН ДЕТЯМ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ
И БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ**

Производство и реализация: ООО "ТНК СИЛМА", Россия.
Телефон: (495) 646-1433, e-mail: contact@enterosgel.ru
www.enterosgel.ru

Enterosgel®
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®
СЕЛЕКТИВНЫЙ
ЭНТЕРОСОРБЕНТ



Реклама

ным токсическим метаболитам (м. м. от 70 до 1000 атомных единиц).

Препарат обладает выраженными селективным сорбционным и детоксикационным свойствами, не уменьшая всасывания витаминов и микроэлементов, способствуя восстановлению нарушенной микрофлоры кишечника и не подавляя его двигательную функцию. Более крупные вещества (молекулярный вес $sIgA$ — 150000 атомных единиц) сорбент выводит из просвета кишечника. Поверхность препарата в сравнении с другими сорбентами обладает исключительной гидрофобностью. Это свойство достигается благодаря избыточности метильных радикалов на поверхности глобул. Как показывают результаты микробиологических исследований, патогенная и условно-патогенная микрофлора адгезируется к его поверхности и разрушается, в то же время непатогенная микрофлора не подвергается адгезии и не разрушается. Компоненты погибших патогенных и условно-патогенных бактерий, включая фрагменты стенок, остаются на поверхности энтеросорбента. Не сорбируя $sIgA$ и удаляя из просвета кишечника повреждающие энтерогематический барьер вещества, полиметил-

локсана полигидрат создает «комфортные условия» для регенерации эпителия слизистой оболочки кишечника, что значительно улучшает морфофункциональное состояние кишечника при ВЗК. Применение в комплексной терапии энтеросорбента способствует снижению токсической нагрузки на системы естественной детоксикации.

Клинический эффект применения энтеросорбции был доказан в многочисленных группах больных с разнообразным генезом ЭИ, в том числе и у детей с патологией толстой кишки. В частности, полиметилсилоксана полигидрат не всасывается в желудочно-кишечном тракте, выводится в неизменном виде в течение 12 часов. Удобен для приема у детей энтеросорбент в виде пасты, которая легко разводится водой и назначается внутрь за 1–2 часа до или после еды или приема других лекарств по 1 десертной ложке (10 г) 2–3 раза в сутки курсами по 7–10 дней.

Заключение. Таким образом, ВЗК у детей сопровождаются развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой обусловлена тяжестью процесса и зависит от характера поражения. Применение в комплексной терапии больных с ВЗК энтеросорб-

ции снижает токсическую нагрузку на системы естественной детоксикации и риск развития инфекционных и аутоиммунных осложнений. Удобство и простота применения, а также хорошая переносимость и высокая эффективность позволяют рекомендовать полиметилсилоксана полигидрат для широкого применения у детей с ВЗК в комплексе лечебных мероприятий. ■

Литература

1. Федулова Э. Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2003. 177 с.
2. Копейкин В. Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. докт. мед. наук. М., 1996. С. 189.
3. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации / Пособие для врача. 1995. С. 4–30.
4. Малахова М. Я., Оболенский С. В., Ершов А. Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир. 1991. № 3. С. 95–100.
5. Федорова О. В. Клиническое значение эндогенной интоксикации у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки: Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 1999. 215 с.

К XVII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится ИЗДАНИЕ XI ВЫПУСКА ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(ФРЛ)



ФРЛ выпускается ежегодно с 2000 года под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздрава России академика РАНН Чучалина А. Г.

Успех, который сопровождает ФРЛ, основан на высоком профессиональном уровне информации, излагаемой в издании. Формулярная система в России стала развиваться под влиянием медицины, основанной на доказательствах. Ведущие ученые страны живо откликнулись на создание российского варианта глобальных информационных изменений. Ежегодно накапливается научная информация, дополняющая наши представления о диагностическом и лечебном процессе при социально значимых заболеваниях, что требует от экспертов современного подхода к написанию разделов Руководства.

ФРЛ содержит 22 главы, в которых представлена объективная современная информация по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС). В Приложениях изложены особенности применения ЛС при наличии хронических заболеваний печени и почек, при беременности и кормлении грудью, представлены сведения о возможном взаимодействии лекарств, рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии и другие вопросы.

В Руководстве приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Указаны препараты перечня «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», а также перечня «Лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».

ФРЛ рассчитано в первую очередь на врачей первичного звена. Значительная часть учреждений здравоохранения, оказывающих догоспитальную медицинскую помощь, широко и с большой эффективностью использует ФРЛ в своей повседневной работе. Руководство будет также интересно для практикующих врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей и студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов и ординаторов.

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я 52,
Секретариат Оргкомитета Конгресса «Человек и лекарство»
Тел.: +7(499) 261-22-09, +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на сайте
<http://www.medlife.ru>

реклама

Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей

Г. А. Новик*, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Петруничев**, кандидат медицинских наук, доцент

И. В. Макарова*, кандидат медицинских наук, доцент

*СПбГПМА, **СПбМАПО, Санкт-Петербург

Ключевые слова: бронхиальная астма, врожденный стридор, ларингомаляция.

Бронхиальная астма — одно из самых распространенных заболеваний дыхательной системы у детей и взрослых. Пожизненное течение, быстрая скорость развития обострения и нередко тяжелое состояние на высоте атаки, ограничение профессиональной пригодности и прочие характеристики придают этому заболеванию высокую социальную значимость.

Диагностика астмы у детей первых лет жизни вызывает у практического врача объективные трудности, обусловленные нетипичной клинической картиной заболевания. Узкие дыхательные пути, недостаточно развитая гладкая мускулатура бронхов, богатая васкуляризация слизистой оболочки, гистологическая и функциональная незрелость многих тканей обуславливают специфическую клиническую картину астмы с меньшей остротой и большей продолжительностью обострений за счет преобладания отека и гиперсекреции над бронхоспазмом [6]. Недоступность в практической медицине бодиплетизмографии для детей младшего возраста, невозможность выполнения стандартной спирометрии, сомнительная достоверность кожных тестов и не всегда высокочувствительные методы определения IgG в плазме крови приводят к преимущественно клинической диагностике бронхиальной астмы [8].

На течение бронхиальной астмы влияют разнообразные факторы. Помимо средовых воздействий (бытовые аллергены, вирусная инфекция, физическая и эмоциональная нагрузка и т. д.) важную роль играет генетическая предрасположенность, также имеющая много точек приложения. К ним относятся реактив-

ность бронхов, секреторная активность слизистой оболочки, состояние соединительной ткани (склонность к отеку, особенности сосудистой стенки и т. п.), эффективность мукоцилиарного клиренса, характеристики иммунитета и пр.

В последние годы резко возрос интерес к заболеванию «врожденный стридор гортани», который, будучи не связан с другими врожденными пороками развития гортани, является самостоятельным заболеванием. Во многих странах уже десятилетия эта болезнь проходит вместе с рядом других патологических состояний под общим термином «ларингомаляция», т.к. причиной ее является излишняя податливость стенок преддверия гортани на вдохе с их вибрацией и частичным западанием в просвет. Клиническая картина врожденного стридора гортани [4, 9, 10] заключается в периодическом шумном дыхании, приступах одышки (инспираторной или двухфазной) с цианозом, иногда кашле (вследствие частых срыгиваний и аспирации). Может присутствовать обструктивное апноэ во сне, умеренная легочная гипертензия. В тяжелых случаях задержаны рост и психомоторное развитие [1]. Голос остается чистым. Врожденные пороки развития со стороны других систем органов и внешние аномалии не характерны. Врожденный стридор гортани является самым распространенным врожденным заболеванием верхних дыхательных путей. Лечение тяжелых случаев — эндоскопическая ларингопластика [5].

Таким образом, клинические симптомы и распространенность бронхиальной астмы и врожденного стридора гортани весьма сходны. Ряд авторов задаются вопросом о дифференциальной диагностике этих двух заболеваний [2, 3, 6, 12]. Мы также предположили, что высокая частота обоих заболеваний позволяет их одновременное наличие у пациентов, что должно приво-

дить к тяжелому течению. В России уже много лет доступен метод малоинвазивной и высокоэффективной оценки состояния преддверия гортани — эндоброларингоскопия. Она проводится под местной анестезией, возможна с нулевого возраста, безболезненна и имеет минимальные побочные эффекты [7]. Это обеспечило технические условия для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: обследовать детей с бронхиальной астмой, частично контролируемой или неконтролируемой, на наличие и тяжесть синдрома врожденного стридора гортани.

Материалы и методы

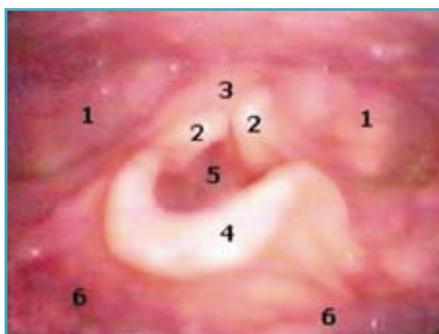
Для обследования отбирались дети с частично контролируемым или неконтролируемым вариантами бронхиальной астмы на базе районных аллергологических кабинетов г. Санкт-Петербурга. Определено две группы исследования, в первую из которых вошло 50 детей от 6 месяцев до 5 лет. Средний возраст составил 3 года 10 месяцев. Диагноз ставился на основании клинических критериев (GINA 2009).

Двадцать два ребенка с бронхиальной астмой от 6 до 15 лет (средний возраст 9 лет) составили вторую группу исследования. Диагноз подтвержден данными спирометрии, для ее проведения использовался аппарат Microspiro HI-601 производства CHEST. M.I.Inc. Для уточнения спектра сенсибилизации проводились кожные пробы с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. Уровень общего и специфических IgE определялся методом иммунофлуоресцентного анализа.

Дальнейшее обследование проводилось в ЛОР-клинике СПбГПМА. Оно включало подробный анамнез заболевания и жизни, клиническую оценку внешнего дыхания, рентгенографию шеи в боковой проекции на аппарате

Объективные находки у старших детей с бронхиальной астмой

Порядковый номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Возраст в годах	6	6	6	6	7	7	8	8	8	13	13	14	14	15
Аномальная анатомия преддверия гортани	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Коллапс преддверия гортани на нагрузке		+	+		+	+	+			+				
Сужение гортани рентгенологически						+	+							
Затруднение вдоха по данным функции внешнего дыхания						+	+							



Положение на вдохе (вид сверху на гортань и гортаноглотку). Отмечаются увеличение клиновидных хрящей с частичным западанием в просвет гортани, истончение черпалонадгортанных складок, деформация надгортанника. Просвет гортани сужен, глотки — расширен.

1 — грушевидный синус, 2 — клиновидный хрящ, 3 — черпаловидные области, 4 — надгортанник, 5 — просвет гортани, 6 — валлекула.

Рис. 1. Эндофибrolарингоскопия под местной анестезией у пациента 13 лет с синдромом врожденного стридора и бронхиальной астмой

Dira-RG, исследование парциального давления газов крови на автоматическом анализаторе Nova Biomedical Stat Profile pHOx Plus. Оценка состояния преддверия гортани включала эндофибrolарингоскопию с помощью фибrolарингоскопа Olympus ENF P3 в первой группе (до 5 лет) и зеркальную ларингоскопию во второй группе (6–15 лет).

У старших детей второй группы также использовался специально отработанный «нагрузочный тест». В оригинальной методике [11] пациентам выполняют эндофибrolарингоскопию в покое, затем фиксируют эндоскоп в гортаноглотке и продолжают запись во время нагрузки на велотренажере. Метод сложен в исполнении, и страдает качество записи. В нашей выборке непрямая зеркальная ларингоскопия выполнялась после разговора с пациентом, т. е. в состоянии покоя. После этого пациент выполнял серию приседаний до появления клинически заметной одышки. Немедленно за этим исследование повторялось заранее приго-

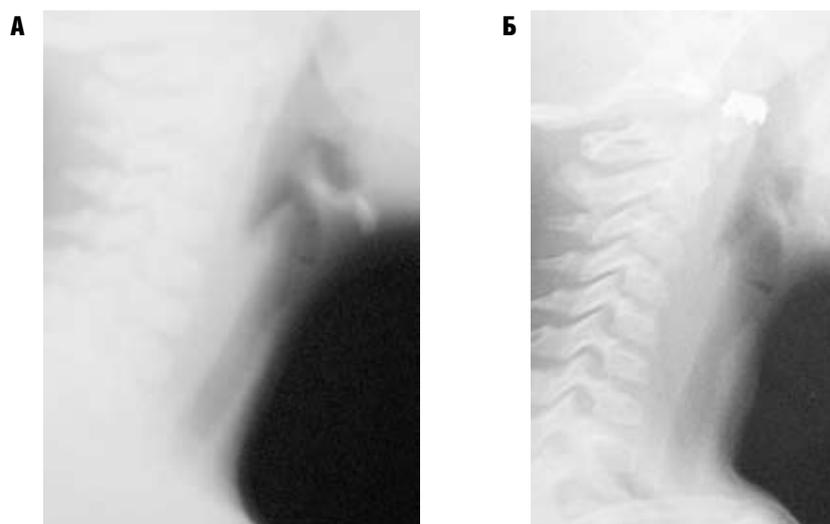
товленным теплым зеркалом. При любой форме исследования оценивались анатомические особенности элементов входа в гортань и наличие их западания в просвет дыхательных путей на вдохе.

Результаты

Из 50 детей в первой группе исследования (младший возраст) клинически синдром врожденного стридора гортани можно было заподозрить у 38 по наличию в анамнезе эпизодов сонного апноэ, выраженного срыгивания, поперхивания или задержки физического развития. Диагноз подтвержден рентгенологически (наличие расширения гортаноглотки и сужения преддверия гортани) и эндоскопически (коллапс преддверия гортани при каждом вдохе) в 34 случаях, что составило 68% всей группы. Хроническая гипоксия по данным кислотно-щелочного равновесия крови была выявлена у 33 пациентов. За нижнюю границу нормы парциального давления кислорода крови был принят уровень 85 мм рт. ст., указанный в паспорте к прибору. В группе показатели варьировали

от 58 до 76 мм рт. ст., средний уровень составил 67 мм рт. ст. Комплексная оценка (с учетом сопутствующих симптомов) позволила выявить набор относительных, реже абсолютных, показаний к хирургическому лечению (эндоскопической пластике преддверия гортани) у 22 детей, что составило 64,7% установленных диагнозов. Помимо гипоксии показаниями явились частое обильное срыгивание, задержка физического развития, задержка психомоторного развития, фаринголарингеальный рефлюкс (поперхивание, аспирация), обструктивное апноэ во сне. Эти патологические состояния отмечались у детей и ранее, но не были связаны в единую клиническую картину и не были ассоциированы с патологией гортани.

Сбор анамнеза во второй группе исследования (6–15 лет) был затруднен, т. к. родители не могли с уверенностью вспомнить события 4–13-летней давности. Из 22 детей у 14 (63,6%) была обнаружена характерная для синдрома врожденного стридора гортани остаточная деформация преддверия гортани. Наиболее частой находкой (10 случаев) явились увеличен-



А — у пациента 8 лет с сочетанием бронхиальной астмы и врожденного стридора гортани. Б — у здорового ребенка.

Рис. 2. Рентгенография шеи в боковой проекции (мягкотканная методика)

ные клиновидные хрящи, реже можно было заметить истончение и растягивание черпалонадгортанных складок (6 случаев), свернутый и подтянутый кзади надгортанник обнаружен в 3 случаях (табл.).

«Нагрузочный» тест проводился всем 14 пациентам, независимо от результатов других методов исследования. До нагрузки не было ни одного случая западания измененных элементов преддверия гортани в ее просвет. Зеркальная ларингоскопия, выполненная сразу по достижении одышки, выявила инспираторный коллапс преддверия гортани у 5 детей (рис. 1).

Рентгенологическое исследование, высокоэффективное в манифестном периоде врожденного стридора гортани (примерно первые 3 года жизни), у старших детей с невозможностью полного контроля бронхиальной астмы лишь в 2 случаях позволяло предположить незначительное препятствие прохождению воздуха через гортань (рис. 2). Оба этих ребенка характеризовались коллапсом преддверия гортани на вдохе после «нагрузочного» теста. Примечательно также, что исследование функции внешнего дыхания у данных пациентов показало смешанный вариант одышки с заметным затруднением вдоха.

Выводы

1. Дети первых пяти лет жизни с частично контролируемой или неконтролируемой бронхиальной астмой и смешанным типом одышки нуждаются в дифференциальной диагностике врожденного стридора гортани. В нашей выборке у 68% таких пациентов диагноз этого синдрома подтвердился. Данная тактика эффективна в плане отбора больных для хирургической коррекции и профилактики осложнений.
2. У детей с бронхиальной астмой наличие сопутствующего синдрома врожденного стридора может быть одной из причин неполного контроля течения заболевания. ■

Литература

1. Петруничев А. Ю. Патогенез ларингомалации у детей первых лет жизни // Рос. оториноларингология. 2009. Приложение № 1. С. 96–99.
2. Abu-Hasan M., Tannous B., Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. Vol. 94, № 3. P. 366–371.
3. Arora R. et al. An unusual case of laryngomalacia presenting as asthma refractory to therapy // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. Vol. 95, № 6. P. 607–611.
4. Bent J. Pediatric laryngotracheal obstruction: current perspectives on stridor // Laryngoscope. 2006. Vol. 116, № 7. P. 1059–1070.
5. Lee K. S. et al. CO2 laser supraglottoplasty for severe laryngomalacia: a study of symptomatic improvement // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2007. Vol. 71, № 6. P. 889–895.
6. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63, № 1. P. 5–34.
7. Sivan Y. et al. Diagnosis of laryngomalacia by fiberoptic endoscopy: awake compared with anesthesia-aided technique // Chest. 2006. Vol. 130, № 5. P. 1412–1418.
8. Global Initiative for Asthma report. www.ginasthma.com.
9. Richter G. T. et al. Late-onset laryngomalacia: a variant of disease // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008. Vol. 134, № 1. P. 75–80.
10. Mandell D. L., Arjmand E. M. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 67, № 9. P. 999–10–03.
11. Bent J. P. et al. Pediatric exercise-induced laryngomalacia // Ann. Oto. Rhinol. Laryngol. 1996. Vol. 105, № 3. P. 169–175.
12. Weinberger M., Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma // Pediatrics. 2007. Vol. 120, № 4. P. 855–864.

VI-ая международная Пироговская научная медицинская конференция



приглашает студентов и молодых ученых

24 марта 2011

Российский Государственный Медицинский Университет

В программе конференции – 16 секций, охватывающих все сферы медицинской деятельности.

Будут проведены лекции и мастер-классы, посвященные самым острым и интересным проблемам.

pirogovka.rsmu.ru

на правах рекламы

Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы

Н. А. Михайлова, кандидат медицинских наук, доцент

РМАПО, Москва

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, заместительная почечная терапия, кальцитриол, паращитовидные железы, витамин D, парикальцитол, Земплар.

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет серьезную проблему мирового здравоохранения. По некоторым оценкам, ХБП страдает 5–11% населения. Вероятность смерти у пациентов с 5-й стадией ХБП в 100 раз выше, чем в популяции (прежде всего — от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)), причем нарушения минерального метаболизма лидируют среди факторов, увеличивающих смертность, значительно опережая анемию и неадекватный диализ [4]. Одним из распространенных вариантов нарушения минерального обмена при ХБП является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ).

Роль D-гормона в патогенезе ВГПТ

Паратиреоидный гормон (ПТГ) начинает повышаться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 70 мл/мин, и у большинства не леченных больных к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) его уровень в 5–8 раз превышает нормальные значения. Гиперсекреция ПТГ является следствием комбинированного воздействия падения уровней $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриола) и кальция (Са), а также повышения фосфатов сыворотки (Р), каждый из которых действует по своему механизму, стимулируя рост паращитовидных желез (ПЩЖ) и выработку ПТГ.

Уровень D-гормона — кальцитриола — может снижаться уже на 2-й стадии ХБП [20], когда Са и Р плазмы еще не изменены. Снижение обусловлено уменьшением синтеза и активности 1 альфа-гидроксилазы вследствие постепенного убывания остаточной паренхимы почек в процессе прогрессии ХБП, подавляющего действия гиперфосфатемии, гиперурикемии, ацидоза и неко-

торых накапливающихся при уремии соединений. Определенное влияние оказывает широко распространенный в популяции дефицит $25(\text{OH})\text{D}$ — субстрата, из которого синтезируется кальцитриол. К ХБП-специфическим причинам падения уровня кальцитриола относятся протеинурия (потеря $25(\text{OH})\text{D}_3$ -связывающего протеина — ДВР) и низкая чувствительность кожи к ультрафиолету.

Воздействие кальцитриола на ткани и органы, в том числе ПЩЖ, осуществляется посредством активации расположенных в них витамин-D-рецепторов (ВДР). Кальцитриол имеет прямой ингибирующий эффект на ПЩЖ через супрессию мРНК ПТГ на уровне транскрипции гена. Кальцитриол влияет на секрецию ПТГ также непрямым путем, повышая уровень Са сыворотки за счет усиленной адсорбции в кишечнике. Постоянное стимулирование синтеза ПТГ на фоне низкого уровня кальцитриола приводит к узловым гиперплазиям ПЩЖ, которая не исчезает даже после нормализации функции почек, например, после трансплантации.

Высокий уровень ПТГ является причиной повышения процессов ремоделирования кости и ведет к высокообменному заболеванию кости. При этом снижается плотность кости, толщина кортикального слоя и нарушается ее структурная интеграция, что частично объясняет потерю минеральной плотности кости (МПК) уже на 2-й стадии и высокую частоту переломов на 5-й стадии ХБП [1]. Однако низкий уровень кальцитриола тоже может играть роль в потере МПК, т. к. ВДР костных клеток нуждаются в активации для оптимального функционирования остеобластов и нормального формирования костной ткани [31].

Гиперфосфатемия возникает у части больных на 3-й стадии и у большинства больных на 4-й и 5-й стадиях. ХБП является не менее важным стимуля-

тором секреции ПТГ и независимым фактором, повышающим смертность. Кальцификация сосудов характеризуется не только пассивным отложением фосфата кальция, но и активной трансформацией артериальной стенки в костноподобную структуру, регулируемую генами, связанными с функциями остеобластов [6]. В последние годы показана важная роль в патогенезе ВГПТ фактора роста фибробластов 23 (FGF23), синтезируемого в остеобластах и остеокластах и избирательно уменьшающего реабсорбцию Р в почках. Кальцитриол участвует в регуляции синтеза FGF23, поскольку в промотерном регионе гена FGF23 имеется ВДР-зависимый элемент. При снижении уровня кальцитриола уменьшается продукция FGF23, а уровень Р возрастает.

Механизм и значение активации ВДР

Степень активации ВДР превосходит по своему значению для организма рамки ВГПТ. Пониженный уровень кальцитриола ведет к снижению активации ВДР, расположенных практически во всех тканях и органах, включая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце и мозг, что вызывает многообразные функциональные и морфологические нарушения, наблюдаемые как при ВГПТ, так и у больных ХБП без снижения СКФ. Напротив, активация ВДР метаболитами витамина D способна предотвратить или значительно уменьшить многие негативные последствия ХБП и снизить скорость потери почечной паренхимы.

ВДР — член семейства ядерных рецепторов, которые действуют как лиганд-зависимые транскрипционные факторы для нескольких генов, имеющих отношение к секреции ПТГ, кальций-фосфорному минеральному метаболизму, росту и дифференциации клеток [3]. Активаторы ВДР (ВДРА), к кото-

рым относится кальцитриол и другие метаболиты витамина D, связываются с ВДР и индуцируют гетеродимеризацию рецепторов с ретиноидным X-рецептором (RXR). Образовавшийся в результате комплекс присоединяется к витамин-D-чувствительному элементу (ВДРЭ) в промоторном регионе целевых генов и мобилизует транскрипционные факторы и корегуляторные молекулы, приобретая возможность действовать как трансаактиватор/трансрегрессор для множества целевых генов. Например, связывание ВДР/RXR-комплекса с негативным ВДРЭ в составе ПТГ-гена мобилизует корепрессорные молекулы и подавляет транскрипцию ПТГ.

Классическое действие ВДРА предполагает прямую стимуляцию ВДР на клетках ПЩЖ и снижение продукции ПТГ. Непрямой путь снижения уровня секреции ПТГ осуществляется через стимуляцию ВДР в кишечнике (повышение адсорбции Ca) и в кости (мобилизация костных запасов Ca), приводящей к повышению Ca сыворотки и активации кальций-чувствительных рецепторов (CaSR). Кроме того, активные метаболиты витамина D могут напрямую стимулировать некоторое число CaSR в ПЩЖ. Таким образом, лечение ВДРА предупреждает избыточный рост ПЩЖ, подавляет продукцию ПТГ и повышает чувствительность ПЩЖ к кальцию сыворотки.

Дефицит витамина D и его активных метаболитов напрямую связан с атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией и развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у диализных больных [11]. В исследованиях здоровой взрослой популяции нутриционный дефицит витамина D ассоциируется с повышенным уровнем медиаторов воспаления, связанных с атеросклерозом, таких как тканевые металлопротеиназы 2 и 9, С-реактивный белок (СРБ). Восполнение дефицита витамина D приводит к снижению уровней этих маркеров. Активация ВДР существенно снижает синтез индукторов кальцификации, таких как коллаген I типа, костный морфогенный протеин (BMP2) и др. [12], и повышает синтез ингибиторов кальцификации, включая матрикс-гла-протеин (MGP), фетуин А, остеоопонтин и коллаген IV типа [34]. Кальцитриол снижает синтез интерферона гамма, который является важным компонентом включения макрофагов в патогенез атеросклеротического поражения.

Несколько экспериментальных работ показали, что ВДРА действуют как пря-

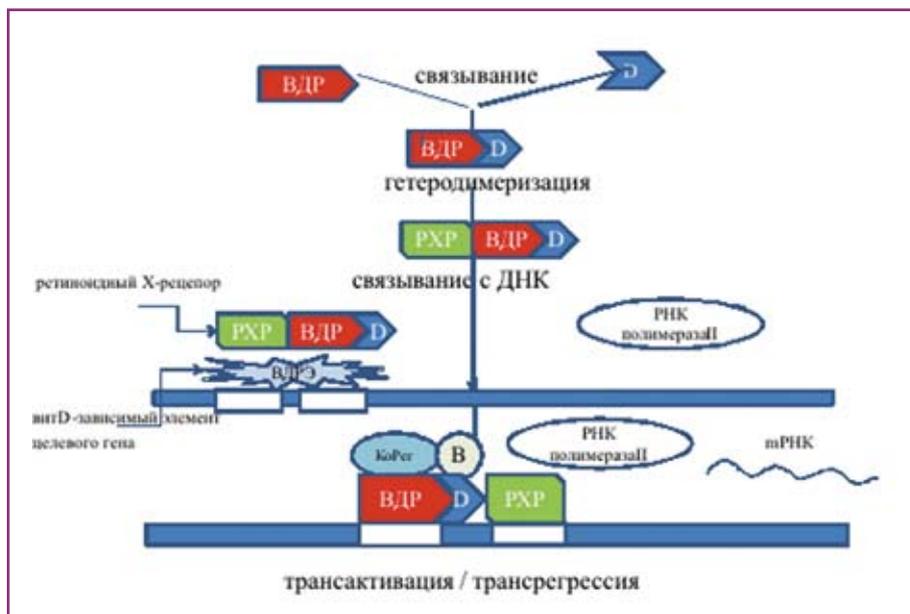


Рис. Механизм регуляции экспрессии генов ВДР

мой отрицательный эндокринный регулятор ренин-ангиотензиновой системы (РАС), подавляя гены, отвечающие за синтез ренина и ангиотензина II, что, в свою очередь, нормализует уровень АД и размеры сердца [21]. Снижение агрегации тромбоцитов и повышение уровня антикоагулянта тромбоспондина [30] под воздействием ВДРА, а также модулирование экспрессии ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) в эндотелиальных клетках уменьшают риск ССЗ.

Плейотропные эффекты ВДР, включая противовоспалительные, антипролиферативные и регулирующие РАС, могут объяснять ренопротективное действие ВДРА. Подавление синтеза цитокинов и улучшение структуры и функции подоцитов способствуют уменьшению протеинурии [18].

Сравнительные исследования Земплара (парикальцитол) и других ВДРА

Несмотря на твердо установленное снижение уровня кальцитриола при прогрессии ХБП, назначение препаратов витамина D до начала диализа не было общепринятой рутинной практикой. Частично это было обусловлено опасениями, связанными с развитием таких побочных эффектов этой терапии, как гиперкальциурия и гиперфосфатемия. Возможность ускорения течения ХБП вследствие гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии является основной опасностью при использовании кальцитриола, кроме того, из-за повышения реабсорбции

фосфора и гиперфосфатемии возникают опасения негативного эффекта на выживаемость больных ХБП. Поиск новых соединений, свободных от неблагоприятных эффектов кальцитриола, пополнил список препаратов, применяемых в терапии ВГПТ, селективными ВДРА и кальцимитетиками (табл. 1).

Высокоаффинное связывание с ВДР возможно только в том случае, если в 1-й и 25-й позициях в молекуле витамина D углерод связан с гидроксильной группой. Препараты витамина D с недостаточной связывающей способностью к ВДР включают эргокальциферол, холекальциферол, кальцифидиол, альфакальцидол и доксеркальциферол. Высоким сродством к ВДР обладают кальцитриол, парикальцитол и максикальцитол (МК). Кальцитриол и парикальцитол имеют одинаковую аффинность к ВДР, а у МК она в 8 раз слабее. Из селективных ВДРА наиболее распространен парикальцитол (Земплар), созданный в 1985 г. и с 1998 г. широко применяющийся для лечения больных с ХБП. Изменения в структуре молекулы парикальцитола приводят к тому, что он селективно связывается только с определенными ВДР, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коактиваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных ВДРА, что приводит к трансаактивации/трансрегрессии различных генов и определяет разницу в физиологических процессах минерального и костного метаболизма. Технология микрочипирования ДНК использовалась для оценки профиля экспрессии генов

Препараты, применяемые для лечения ВГПТ		
Класс препарата	Международное непатентованное название	Генерическое название
Неселективные ВДРА	Эргокальциферол	Эргокальциферол (витамин D ₂), Кальциферол, Альдевит®
	Холекальциферол	Витамин D ₃ , Кальций Д ₃ -Никомед®, Витангол®
	Кальцифидиол — 25(OH)D ₃	Гидроферол®
	Кальцитриол — 1α,25(OH)2D ₃ — аналог эндогенного Д-гормона	Кальциджекс®, Рокальтрол®
	Альфакальцидол — 1α(OH)D ₃	АльфаД ₃ ®-Тева, Этальяфа®, Оксидевит®
	Доксеркальциферол — 1α(OH)D ₂ — модификация в боковой цепи	Гекторол®
Селективные ВДРА	Парикальцитол — 19-нор-1α,25(OH)D ₂ — не имеет экзоциклического углерода в 19 позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную витамину D ₂	Земплар®
	22-оксакальцитриол — атом углерода в 22-й позиции в молекуле кальцитриола заменен на атом кислорода	Максикальцидол®
Кальцимитетики	Цинакальцет — CaR-активатор	Мимпара®, Сенсипар®

в культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, подвергшихся инкубации с кальцитриолом и парикальцитолом. Хотя большая часть профиля была идентичной, парикальцитол активировал и инактивировал ряд иных генов, нежели кальцитриол [40]. При оценке транскрипционной регуляции генов, ответственных за транспорт Са, парикальцитол в 10 раз слабее, чем кальцитриол, индуцирует кальбидин D-мРНК и еще менее силен как индуктор появления кальциевых транспортных каналов в ткани [28]. Тканевая селективность может быть частично обусловлена различным эффектом парикальцитолом и кальцитриолом на синтез метаболических ферментов, таких как цитохром P450(CYP)3A9 и CYP24A1.

Другим преимуществом селективной активации ВДР является широкое терапевтическое окно (т. е. большой интервал безопасных доз) парикальцитолом. Для одинакового повышения уровня Са в сыворотке требуется доза парикальцитолом, в 10 раз большая, чем доза кальцитриолом. Парикальцитол не повышает уровень Р в любых дозах, в то время как кальцитриол приводит к достоверному повышению Р. В то же время парикальцитол приводит к одинаковому с кальцитриолом понижению уровня ПТГ в одинаковых дозах. В рандомизированном двойном слепом активно-контролируемом исследовании с 29 больными ХБП на ГД, у которых потребление Са составляло 2 г/сут, парикальцитол в дозе 6 мкг/сут приводил к всасыванию Са на 15% меньше, чем кальцитриол в дозе 2 мкг/сут [23]. Вследствие разницы в адсорбции Са, назначение кальцитриолом приводило к дополнительному накоплению до 46 мг элементарного Са ежедневно в сравнении с больными, принимающими парикальцитол. Поскольку нормальное содержание Са в мягких тканях примерно соответствует 5000 мг, ежедневное

превышение потребления на 46 мг, если они не включаются в кость и не выводятся через диализат, за 6 мес удвоит экстраклетный кальций, что неизбежно приведет к кальцификации мягких тканей. Прямые сравнительные исследования парикальцитолом и кальцитриолом показали, что парикальцитол имеет меньший кальциемический и фосфатемический эффект даже при превышении дозы кальцитриолом в 6–8 раз [9].

По данным длительного сравнительного исследования парикальцитол снижал ПТГ на 50% в полтора раза быстрее, чем кальцитриол, при этом гиперкальциемия развивалась реже, а число больных, демонстрировавших стабильный уровень ПТГ до конца наблюдения (12–24 мес), было больше [35]. В дальнейшем было показано, что парикальцитол может обеспечить длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных с средним и тяжелым ВГПТ, резистентных к лечению кальцитриолом. Авторы исследования рекомендуют при резистентности к кальцитриолу у больных с среднетяжелым и тяжелым ВГПТ переходить на терапию парикальцитолом в дозе 3–4 мкг/диализ при ПТГ > 800 пг/мл и в дозе 1,5–3 мкг/диализ при ПТГ 600–800 пг/мл [36].

В эксперименте на животных парикальцитол восстанавливал объем кости, поверхность остеобластов и объем остеоида, а также снижал поверхность остеокластов. Кальцитриол увеличивал объем остеоида и поверхность остеобластов только в более высоких дозах, причем одновременно увеличивалась поверхность остеокластов [16]. Остеокласты не имеют ВДР, и разница в воздействии на них объясняется тем, что парикальцитол в меньшей степени, чем кальцитриол, индуцирует синтез остеопротегерин-лиганда (OPGL или RANKL), запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию кости [19].

Клинические исследования также подтвердили меньшее резорбтивное действие парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом и доксеркальцитриолом (ДКФ) у больных на ГД [9]. Такое влияние парикальцитолом на метаболизм кости способствует снижению сосудистой кальцификации, т. к. возрастает депозиция Са и Р в ортотропных участках.

У больных ХБП додиализных стадий лечение неселективными ВДРА приводит к увеличению кальциурии, что в дальнейшем может привести к кальцификации паренхимы почек и образованию мочевых камней. Парикальцитол выгодно отличается от кальцитриолом, ДКФ и альфакальцидола (АК) по уровню индуцируемой кальциурии, как показано в табл. 2.

Таким образом, парикальцитол способен подавлять экспрессию гена ПТГ и синтез ПТГ, в то же время достоверно не повышая активность ВДР кишечника, практически не стимулируя синтез Са-транспортного белка (кальбидина) и в 7–10 раз менее активно мобилизуя кальций из кости по сравнению с кальцитриолом, АК и ДКФ.

В недавнем исследовании сравнивали влияние на протеинурию различных ВДРА (парикальцитол, кальцитриол и ДКФ) у больных с хронической нефропатией трансплантата (ХНТ). Контролем служили больные без ХНТ, также принимавшие указанные ВДРА. При отсутствии ХНТ ингибиторы РАС обладали более выраженным антипротеинурическим эффектом, чем ВДРА, но при наличии ХНТ ВДРА снижали протеинурию в большей степени, причем парикальцитол лидировал по антипротеинурическому эффекту [2]. В ноябре 2010 г. опубликованы результаты представительного по количеству пациентов (281) многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования влияния парикальцитолом

на выраженность альбуминурии у больных сахарным диабетом 2-го типа (VITAL study) [42]. Продемонстрировано достоверное дозозависимое уменьшение альбуминурии у этих больных на фоне приема парикальцитола. При этом одновременно снижалось системное артериальное давление даже у больных на диете с высоким содержанием соли. Результаты VITAL study подтверждают, что парикальцитол может быть эффективным дополнительным нефропротективным препаратом у больных с альбуминурией, в том числе резистентных к ингибиторам РААС. Tan X. и соавт. [37] на модели мышей с обструктивной нефропатией установили, что парикальцитол достоверно уменьшает интерстициальный фиброз по измерению остаточного объема интерстиция, снижает депозиты коллагена и экспрессию мРНК фибронектина и коллагена I и II типа.

В эксперименте с использованием культуры клеток пупочной вены человека секреция РАИ-1 была значительно ниже при экспозиции клеток с парикальцитолом в сравнении с кальцитриолом [26]. В культуре клеток аорты мышей и в интактной аорте крыс, подвергнутых 5/6 нефрэктомии кальцитриол достоверно вызывал интенсивное включение Са в гладкомышечные клетки сосудов, в то время как парикальцитол приводил только к образованию мелких спорадических кальцификатов. В эксперименте на животных применение парикальцитола в течение месяца не вызывало кальцификации и повышения в сыворотке Сбальфа1 и остеокальцина — мРНК, в то время как кальцитриол и ДКФ приводили к кальцификации и достоверному повышению перечисленных маркеров сосудистой кальцификации, несмотря на то, что ДКФ применялся в дозах, не вызывавших значимого повышения Са и Р. Следовательно, отсутствие кальцификации в случае терапии парикальцитолом связано скорее с плейотропными эффектами, чем со стабильностью уровней Са и Р [14]. Клинические исследования также показали, что парикальцитол в большей степени уменьшает ГМЛЖ, чем кальцитриол [39].

В педиатрической практике для адекватного снижения уровня интактного ПТГ (иПТГ) зачастую требуются более высокие дозы кальцитриола вследствие одновременного лечения гормоном роста, который стимулирует секрецию ПТГ. В исследовании Siherunvong W. и соавт. сравнивали эффективность терапии парикальцитолом и кальцитриолом у детей с тяжелым ВГПТ [33]. Результаты лечения были успешными у 95% детей, принимавших парикальцитол, и только у 72%, получавших кальцитриол.

Исследования перорального применения ВДРА на 3–4 стадиях ХБП

Таблица 2

Источник	Препарат витамина D	Изменение уровня ПТГ		Гиперкальциемия (%)	Экскреция кальция
		Среднее	> 30%		
[5]	Кальцитриол, 52 недели	25%	–	64	+139%
[15]	Альфакальцидол, 104 недели	28%	–	15	+41%
[8]	Доксеркальциферол, 24 недели	46%	74%	4	+42%
[10]	Парикальцитол, 24 недели	42%	91%	2	+6%*

* Не достоверно.

В исследовании Teng M. и соавт. [38], опубликованном в 2003 г., сравнивались группы диализных больных, получавших парикальцитол (n = 21021) и кальцитриол (n = 38378) на протяжении 36 месяцев. Двухлетняя выживаемость в группе парикальцитола была на 16% выше, чем в группе кальцитриола. Вывод о преимуществе терапии парикальцитолом над кальцитриолом в отношении выживаемости диализных больных сделан также в публикации Coyne D. W. с соавт. [9].

Ретроспективный анализ 11 443 больных, находившихся на ГД с 1999 по 2001 гг., сравнивал частоту госпитализаций у больных, получавших кальцитриол (6832) и парикальцитол (4611) [11]. У больных, леченных парикальцитолом, количество госпитализаций и дней госпитализации было достоверно ниже. Еще одно ретроспективное исследование, включившее по 1266 больных на терапии парикальцитолом и кальцитриолом, сравнивало исходы, обусловленные инфекциями у больных ХБП с ВГПТ [24]. Количество противоинфекционных препаратов, а также общее количество препаратов, употреблявшихся больными в течение года, количество амбулаторных визитов и госпитализаций как по поводу инфекций, так и по любым причинам было меньше в группе, принимавшей парикальцитол.

Сравнительные исследования парикальцитола и цинакальцета (ЦК)

Кальцимитетики II типа являются позитивными аллостеричными модуляторами кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), расположенных на поверхности главных клеток ПЩЖ, а также во многих органах и тканях. Эти агенты повышают чувствительность CaSR к экстрацеллюлярному Са, и, таким образом, более низких концентраций кальция достаточно для опосредованного через CaSR подавления секреции ПТГ. Цинакальцет — 1-й из класса кальцими-

метиков II типа, который одобрен для лечения ВГПТ в США, Европе и России у больных на ГД. Исследования III фазы у диализных больных показали эффективное снижение иПТГ, но значительный процент больных страдал от гипокальциемии [22].

Применение ЦК у додиализных больных проблематично. При сохранной функции почки снижение ПТГ приводит к уменьшению экскреции Р с мочой и возрастанию уровня Р сыворотки [7]. Экскреция кальция, напротив, повышается. Гиперфосфатемия ингибирует продукцию кальцитриола, что усугубляет гипокальциемию. Экспериментальные данные сравнения ЦК и парикальцитола показали, что на додиализных стадиях ХПН ЦК приводит к уменьшению объема и плотности кости, исчезновению ее трабекулярного строения. Потеря костной ткани была обусловлена увеличением числа и активности остеокластов при неизменной скорости костеобразования (т.е. поверхности остеобластов). Парикальцитол, напротив, уменьшал резорбцию и усиливал костеобразование [13].

Kalantar-Zadeh с соавт. [17] провел разработку показателей 58 058 больных ХБП на ГД с целью выявления факторов риска повышения смертности с учетом временных колебаний параметров. Оказалось, что риск смерти повышается при колебаниях уровня Са сыворотки более чем $\pm 0,6$ мг/дл и уровня Р сыворотки более чем $\pm 1,0$ мг/дл от нормальных значений. Результаты сравнения влияния парикальцитола и ЦК на уровни Са и Р и соответствующий риск смерти от любых причин представлены в табл. 3.

Парикальцитол обеспечивает более широкий интервал значений Са и Р без повышения риска смерти.

Практика применения парикальцитола

Первые проведенные исследования оценивали конверсию с терапии кальци-

Изменения Са и Р (мг/дл) сыворотки и влияние на соотношение риска смерти					
Кальций					
Цинакальцет					Парикальцитол
≤ -0,6	-0,59 до -0,4	-0,39 до -0,2	-0,19 до +0,19	+0,2 до +0,39	+0,4 до +0,59
Фосфор					
		Цинакальцет	Парикальцитол		
≤ -1,5	-1,49 до -1,0	-0,99 до -0,5	-0,49 до +0,49	+0,5 до +0,99	+1,0 до +1,49
Са × Р					
	Цинакальцет			Парикальцитол	
≤ -15	-14,9 до -10	-9,9 до -5	-4,9 до +4,9	+5 до +9,9	+10 до +14,9

■ Повышение риска смерти от любых причин. ■ Нет достоверного изменения риска смерти.

триолом на парикальцитол при соотношении доз 1:4 (кальцитриол:парикальцитол). В дальнейшем было показано, что соотношение доз 1:3 более адекватно. Перекрестные исследования перехода с терапии кальцитриолом на парикальцитол и с ДКФ на парикальцитол диализных больных продемонстрировали, что замена кальцитриола и ДКФ на парикальцитол сопровождалась дополнительным снижением ПТГ и лучшим контролем Са, Р и Са × Р [27].

При в/в введении парикальцитола доза рассчитывается по весу больного или по уровню иПТГ сыворотки. В первом случае рекомендуется начинать терапию с дозы 0,04 мкг/кг/диализ, которая затем может корректироваться 1 раз/4 недели в зависимости от уровня ПТГ. Во втором случае доза равна ПТГ/80 и ПТГ/120. Доза, равная ПТГ/120, обеспечивала более плавное снижение ПТГ [32].

У додиализных больных и у больных на перитонеальном диализе, получающих пероральный парикальцитол, начальная доза составляет 1 мкг/сут при ПТГ < 500 пг/мл и 2 мкг/сут при ПТГ > 500 пг/мл. Клинические исследования показали, что со временем доза парикальцитола в капсулах снижается без изменения уровня ПТГ.

Фармакоэкономика

Для экономической оценки терапии парикальцитолом и кальцитриолом применялась процессуальная модель Маркова. Сравнивали стоимость терапии парикальцитолом и кальцитриолом, назначенной на 3-й стадии ХБП и продолжавшейся на 4-й и 5-й стадиях в течение 10 лет. Учитывались не прямые расходы: количество госпитализаций и их продолжительность, количество амбулаторных обращений, отсроченность перехода на заместительную терапию. Терапия парикальцитолом на одного пациента обходилась дешевле на 1714 евро в год, при этом удлинняя продолжительность жизни на 0,47 года и обеспечивая более высокое качество жизни [29]. Сравнение стоимости тера-

пии парикальцитолом и кальцитриолом на додиализном этапе с учетом лечения инфекционных осложнений показало несколько более высокую годовую стоимость потребленного препарата в группе парикальцитола, однако общая годовая цена лечения и цена лечения инфекционных осложнений были выше в группе кальцитриола [24]. В другом исследовании затраты на лечение додиализных пациентов с ВГПТ, получавших парикальцитол, были существенно ниже, чем в группе, получавшей кальцитриол, благодаря уменьшению потребления как числа, так и доз сердечно-сосудистых препаратов, общего количества препаратов, уменьшения случаев и продолжительности госпитализаций и амбулаторных посещений врача [25].

Заключение

На сегодняшний день парикальцитол является наиболее широко и успешно применяемым селективным ВДРА. Начиная с 1998 г. проведено большое количество клинических исследований, а общее количество больных, леченных парикальцитолом, превысило 250 000.

Доклинические и клинические данные свидетельствуют, что парикальцитол обладает очевидными преимуществами над неселективными ВДРА и кальцимитетиками в лечении ВГПТ. Избирательная активация ВДР обеспечила парикальцитолу широкое терапевтическое окно, позволяющее эффективно и безопасно снижать секрецию ПТГ, практически не влияя на уровни Са и Р и не ухудшая костный метаболизм. Отсутствие гиперкальциемии и гиперфосфатемии, с одной стороны, и более благоприятное изменение генетического профиля, с другой стороны, на фоне лечения парикальцитолом уменьшают сосудистую кальцификацию и увеличивают выживаемость больных ХБП. При этом данные фармакоэкономических оценок свидетельствуют, что терапия парикальцитолом предпочтительнее с точки зрения соотношения цена/качество, по сравнению с неселективными ВДРА.

ношения цена/качество, по сравнению с неселективными ВДРА.

Доказанный антипротеинурический эффект, замедление процессов склероза в интерстиции, благоприятное влияние на РАС делают парикальцитол перспективным нефропротективным препаратом, способным снизить скорость потери почечной функции при различных нозологических вариантах ХБП. ■

Литература

1. Alem A. M., Sherrard D. J., Gillen D. L., Weiss N. S., Beresford S. A., Heckbert S., Wong C., Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* 2000, 58: 396–399.
2. Aniruddha Palya, Fazle Noor, Shamin Vania, Samantha Kancha, Karthik Ranganna, Ziauddin Ahmed, Mysore S Anil Kumar. Vitamin D Analogues (VDA) Reduce Proteinuria in Chronic Allograft Nephropathy (CAN) in Kidney Transplant (KTx) Patients. XLVII ERA-EDTA Congress. June 26, 2010. Munich, Germany: Abstract # 1424 Poster Board #-Session: P129-III.
3. Barthel T. K., Mathern D. R., Whitfield G. K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 381–388.
4. Block J. A., Klassen P. S., Lazarus J. M. et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis // *J Am Soc Nephrol.* 2004, 15: 2208–2218.
5. Calcitriol New Drug application [NDA] 18–044 FDA.
6. Chen N. X., O'Neill K. D., Duan D. et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells // *Kidney Int.* 2002, 62: 1724–1731.
7. Chonchol M., Locatelli F., Abboud H. E., Charytan C., de Francisco A. L., Jolly S., Kaplan M., Roger S. D., Sarkar S., Albizem M. B., Mix T. C., Kubo Y., Block G. A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCL in participants with CKD not receiving dialysis // *Am J Kidney Dis.* 2009, 53: 197–207.
8. Coburn J. W., Maung H. M., Elangovan L., Germain M. J.,

Важна не только борьба с ПТГ. ПОЛУЧИТЕ БОЛЬШЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЗЕМПЛАРА

ЗЕМПЛАР — первый селективный активатор рецепторов к витамину D с уникальным механизмом действия, который разработан специально для профилактики и лечения пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

ЗЕМПЛАР — высокая селективность в отношении VDR рецепторов позволяет пациентам жить дольше и лучше^{1,2}.

ЗЕМПЛАР — уникальный механизм действия позволяет безопасно снизить паратгормон³.

ZEMPLAR[®]
(парикальцитол) в капсулах и растворе для в/в введения
Селективный | Эффективный | Уникальный

Краткая информация о препарате Земплар.

Международное непатентованное название: парикальцитол. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения и капсулы 1,2 и 4 мкг. **Активное вещество:** парикальцитол ампулы 5 мкг/мл; капсулы 1, 2, 4 мкг. **Фармакотерапевтическая группа:** кальциево-фосфорного обмена регулятор. **Фармакологические свойства:** Парикальцитол селективно активирует рецепторы витамина D (РВД) в паращитовидной железе без повышения активности РВД в кишечнике и почти не влияет на резорбцию костной ткани. Парикальцитол также активирует рецепторы кальция в паращитовидных железах, вследствие чего уменьшает уровень ПТГ путем ингибирования паратиреоидной пролиферации и уменьшения синтеза и секреции ПТГ. Оказывает минимальное воздействие на уровень кальция и фосфора в крови, может прямо воздействовать на клетки костной ткани. **Показания:** Профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХПН (хронические заболевания почек 3-4 стадии). Парикальцитол в капсулах показан также на 3-4 стадиях хронического заболевания почек. **Дозировка и способ введения:** Раствор парикальцитола обычно вводят через катетер для гемодиализа. Если у больного отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить внутривенно медленно в течение не менее 30 с. Выбор стартовой дозы по массе тела: Рекомендуемая стартовая доза парикальцитола составляет 0,04-0,1 мкг/кг. Выбор стартовой дозы с учетом исходного уровня ПТГ: Стартовая доза (мкг) = исходный уровень ПТГ (нг/мл) /80. Ее вводят в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа. Капсулы принимают внутрь один раз в день ежедневно или три раза в неделю независимо от приема пищи в дозе, зависящей от стадии хронического заболевания почек. **Противопоказания и предостережения:** Интоксикация витамином D, гиперкальциемия или повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Гиперкальциемия любой природы усиливает интоксикацию сердечными гликозидами, поэтому необходимо соблюдать осторожность при их одновременном применении с парикальцитолом. При подавлении уровня ПТГ ниже нормы возможно развитие адинамической болезни кости - патологического состояния с низким костным обменом. В сочетании с парикальцитолом не следует принимать фосфаты или производные витамина D. **Взаимодействие:** В соответствии с данными исследований in vitro парикальцитол не должен ингибировать клиренс лекарственных веществ, которые метаболизируются изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A цитохрома P450, или индуцировать клиренс веществ, биотрансформирующихся под действием CYP2B6, CYP2C9 или CYP3A. При изучении взаимодействия кетоконазола и парикальцитола в капсулах было показано, что кетоконазол вызывает увеличение AUC_{0-∞} парикальцитола примерно в два раза. **Побочные явления:** озноб, плохое самочувствие, головокружение, головная боль, лихорадка, учащенное сердцебиение, сухость во рту, извращение вкуса, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, отеки, пневмония, грипп, сепсис, аллергические реакции, крапивница, отек лица и мягких тканей ротовой полости, сыпь, кожный зуд. **Номера регистрационных удостоверений:** ЛСР-004781/09, ЛСР-010759/09

1. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):446-56. 2. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Storz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective. Curr Med Res Opin. 2009 May;25(5):1221-34. ПТГ: 3. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abhoud H, Lindberg J. 19-Nor-1-α,25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 9: 1427-1432, 1998

- Lindberg J.S., Sprague S.M., Williams M.E., Bishop C.W. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4 // *Am J Kidney Dis.* 2004, 43: 877–890.
9. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis.* 2002, 40: 1283–1288.
 10. Coyne D., Martin K.J., Qiu P., Acharya M., Batlle D., Rosansky S., Abboud H., Fadem S., Levine L., Smolenski O., Kaplan M., Williams L., Sprague S. Paricalcitol (Zemlar) capsule controls secondary hyperparathyroidism (SHPT) in chronic kidney disease stages 3 and 4 patients [abstract] // *J Am Soc Nephrol.* 2004, 15: 733 A.
 11. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // *Nephrol Dial Transplant.* 2004, May; 19 (5): 1174–1181.
 12. Drissi H., Pouliot A., Kooloos C. et al. 1,25-(OH)₂-vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter // *Exp Cell Res.* 2002; 274: 323–333.
 13. Finch J.L., Tokumoto M., Nakamura H., Wei Yao, Shahnazari M., Lane N., Slatopolsky E. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010, 298: 1315–1322.
 14. Greenbaum L., Grenda R., Qiu P., Restaino I., Wojtak A., Paredes A., Benador N., Melnick J.Z., Williams L.A., Salusky I.B. Intravenous calcitriol for treatment of hyperparathyroidism in children on hemodialysis // *Pediatr Nephrol.* 2005, 20: 622–630.
 15. Hamdy N.A. T., Kanis J.A., Beneton M. N. C., Brown C. B., Juttmann J. R., Jordans J. G. M., Josse S., Meyrier A., Lins R. L., Fairey I. T. Effect of alfacalcidol on the natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure // *BMJ.* 1995, 310: 358–363.
 16. Hruska K.A., Teitelbaum S. New features of renal osteodystrophy // *N Engl J Med.* 1995, 333: 166–174.
 17. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D. L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2006; 70: 771–780.
 18. Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L., Reulbach U., Holzinger M., Schwarz I., Ritz E., Amann K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotal nephrectomized rat // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004, 286: F526–F533.
 19. Lacey D.M., Timms E., Tan H. E. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // *Cell.* 1998, 93: 165–176.
 20. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // *Kidney Int.* 2007; 71: 31–38.
 21. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J Clin Invest.* 2002, 110: 229–238.
 22. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study // *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 800–807.
 23. Lund R., Tian J., Melnick J. et al. Differential effects of calcitriol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients [abstract no. SP-607]. XLIII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress; 2006, Jul 15–18; Glasgow.
 24. Marx S.E., Frye C., Khan S., Harshaw Q., Audhya P., Deering K., Sterz R. Comparative effectiveness of infection related outcomes with paricalcitol versus calcitriol treatment in chronic kidney disease (CKD) patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT)/XLVII ERA-EDTA Congress June 26, 2010 Munich, Germany. Abstract # 450643.
 25. Marx S.E., Frye C., Khan S. et al. Comparative effectiveness of paricalcitol versus calcitriol treatment in chronic kidney disease (CKD) patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). National Kidney Foundation // Spring Clinical Meeting. April 14–16, 2010. Orlando, Florida. Abstract # 276.
 26. Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R. et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats // *Kidney Int.* Epub 2007, Jun 27.
 27. Moe S.M., Druke T., Cunningham J. et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006; 69: 1945–1953.
 28. Nakane M., Ma J., Rose A.E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 84–89.
 29. Nuijten M., Marx S., Andress D., Sterz R. Health economic evaluation of paricalcitol compared to non-selective vitamin D receptor activator for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: US perspective. Abstract presented at: 13 th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); May 3–7, 2008; Toronto, Canada. Abstract PUK9.
 30. Ohsawa M., Koyama T., Yamamoto K. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL // *Circulation.* 2000; 102: 2867–2872.
 31. Panda D.K., Miao D., Bolivar I., Li J., Huo R., Hendy G.N., Goltzman D. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis // *J Biol Chem.* 2004, 279: 16754–16766.
 32. Ross E.A., Kant K.S., Melnick J.Z. et al. Comparison of two dosing regimens of oral paricalcitol for secondary hyperparathyroidism (SHPT) in peritoneal dialysis (PD) patients [abstract no. TH-PO722]. American Society of Nephrology (ASN) 39 th Renal Week Meeting; 2006 Nov 14–19; San Diego CA.
 33. Seeherunvong W., Nwobi O., Abitol C.L. et al. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients // *Pediatr Nephrol.* 2006, 21: 1434–1439.
 34. Speer M.Y., McKee M.D., Guldberg R.E. et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo // *J Exp Med.* 2002; 196: 1047–1055.
 35. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003, 63: 1483–1490.
 36. Sterz R., Frye C., Khan S. et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VDR) activator treatment. Abstract#Poster No. 257, National Kidney Foundation, Spring Clinical Meeting Orlando, Florida, April 14–16, 2010.
 37. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy // *J Am Soc Nephrol.* 2006, Dec; 17 (12): 3382–3393.
 38. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // *N Engl J Med.* 2003, 349: 446–456.
 39. Thadhani R.A.J., Achinger S., Shivalingappa V. et al. Paricalcitol and cardiac structure and function in animals and humans [abstract no. TH-FC155] // *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 21A.
 40. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2006; 186: 20–28.
 41. Xiang W., Kong J., Chen S. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of systemic and cardiac renin-angiotensin systems // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: 125–132.
 42. Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. www.thelancet.com. Published online November 4, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61032-X.

Акустический (бронхофонографический) контроль качества лечения больных бронхиальной астмой

А. А. Гусейнов, кандидат медицинских наук

ДГМА, Махачкала

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхофонография, аускультация, спирометрические исследования.

В течение многих лет легочные звуки являются источником диагностической информации. Аускультация до настоящего времени остается одним из самых традиционных, хорошо известных и широко используемых в клинической практике методов исследования при заболеваниях легких.

Развитие электроники и компьютерных технологий открыло новые возможности в изучении акустики дыхательных звуков, их обработке и стандартизации. Интенсивные международные исследования финансируются Европейской комиссией по стандартизации компьютерного анализа дыхательных звуков (CORSA — Computerized Respiratory Sound Analysis).

Российскими учеными разработан новый метод неинвазивной диагностики — бронхофонография (БФГ), основанный на регистрации респираторного цикла и анализе дыхательных шумов. Появление скоростных и компактных компьютеров сделало возможным цифровой анализ дыхательных звуков.

БФГ проводится с помощью компьютерно-диагностического комплекса (КДК) «Паттерн». Принцип работы «Паттерна» основан на фиксации и последующей оценке амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов и позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания, часто не выявляемые при физикальном обследовании.

Параметры, оцениваемые с помощью БФГ, включают в себя:

- акустический эквивалент работы дыхания (АРД) (итоговая интегральная характеристика, рассчитываемая как площадь под кривой на бронхофонограмме во временной области, единица измерения наноджоуль — нДж). АРД определяется в различ-

ных частотных диапазонах: АРД₀ — «нулевой», или базовый, диапазон (0,2–1,2 кГц), АРД₁ — общий диапазон (1,2–12,6 кГц); АРД₂ — высокочастотный диапазон (5,0–12,6 кГц); АРД₃ — среднечастотный диапазон (1,2–5,0 кГц);

- К — коэффициент, отражающий те же параметры в относительных единицах: весь спектр частот — $K_1 = \text{АРД}_1 / \text{АРД}_0 \times 100$; высокочастотный диапазон — $K_2 = \text{АРД}_2 / \text{АРД}_0 \times 100$; среднечастотный диапазон — $K_3 = \text{АРД}_3 / \text{АРД}_0 \times 100$;

- прирост показателей коэффициентов К (ΔК), определяемый как $K_{\text{форс.}} - K_{\text{спок.}} / K_{\text{спок.}} \times 100$. ΔК у здоровых во всех диапазонах превышает 400%, а у больных обструктивными заболеваниями в высокочастотном диапазоне (K_2) отмечается прирост, сопоставимый с показателями здоровых лиц. Но в среднечастотном диапазоне и по всему спектру показатели значительно ниже (164,9% и 185,9%). Это позволило ввести дополнительный показатель — индекс прироста К (ИПК), то есть отношение $\Delta K_2 / \Delta K_1$, который достоверно ($p < 0,001$) отличается у здоровых лиц и больных обструктивными заболеваниями (доверительный интервал (ДИ) интерквартильного размаха составил у здоровых 0,35–1,76, медиана (Ме) показателей = 0,86, а у больных обструктивными заболеваниями 1,16–5,04, Ме = 2,58). Таким образом, показатель ИПК > 2 с высокой степенью вероятности отмечается при обструктивных нарушениях функции внешнего дыхания (ФВД);

- индекс К (ИК), определяемый как отношение ΔК после пробы к ΔК до пробы ($\text{ИК} = \Delta K_{\text{после}} / \Delta K_{\text{исх.}}$). Возрастание этого индекса ($\text{ИК} > 1$) отмечается при непропорциональном снижении показателей спокойного и форсированного дыхания. То есть при сохраняющейся гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов ожидалось меньшее снижение показателей форсированного дыхания, например,

у больных бронхиальной астмой (БА), чем спокойного, что должно было привести к возрастанию ИК.

Лечение БА остается сложной проблемой, но оценке качества проведенной терапии до настоящего времени в доступной нам литературе уделяется недостаточно внимания.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности применения БФГ в оценке качества проводимой терапии больных БА.

Материал и методы

Проведен анализ 120 бронхофонограмм 12 больных БА до и после лечения. Всем больным комплексная терапия проводилась в условиях стационара. У всех отмечалась положительная клиническая динамика (прекращение или уменьшение частоты и выраженности приступов удушья, одышки, кашля), улучшение показателей ФВД.

БФГ проводили на КДК «Паттерн» при спокойном и форсированном дыхании. Производились записи не менее 5 дыхательных циклов при каждом режиме. Анализировались следующие параметры: АРД₀, АРД₁, АРД₂, АРД₃, K_1 , K_2 , K_3 , ΔК, ИПК, ИК.

При статистической обработке полученных данных применяли непараметрические критерии, так как распределение показателей отличалось от нормального. Для характеристики вариации вычисляли Ме, 25-й и 75-й процентиля, ДИ с вероятностью 95%. При сравнении зависимых показателей использовались критерии Вилкоксона. Спирометрические исследования выполнялись на оборудовании «Этон-01» (Россия).

Результаты

Полученные результаты отражены в табл. 1–2 и рис. 1–3.

Как видно из табл. 1, статистически значимых изменений не выявлено, хотя имеется тенденция к снижению показателей АРД₁, АРД₃, K_1 и K_3 на фоне проведенной терапии (рис. 1).

Таблица 1

Показатели АД (нДж) и К больных БА до и после лечения (n = 12)						
Показатели	АРД ₁	АРД ₂	АРД ₃	К ₁	К ₂	К ₃
Ме	134,6 97,3	7,2 9,8	128,5 76,8	14,5 10,9	0,7 0,9	13,3 9,9
25-й процентиль	81,6 70,1	4,5 3,7	67,0 64,5	9,6 8,5	0,5 0,8	8,4 7,1
75-й процентиль	208,7 216,2	25,5 14,3	161,2 209,5	20,9 26,3	1,9 1,4	18,7 25,0
Вилк (p)	> 0,052	> 0,052	> 0,052	> 0,052	> 0,052	> 0,052

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе — после; Вилк — критерий Вилкоксона.

Таблица 2

Изменение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁) и БФГ у больных БА после лечения					
Больные (№)	ОФВ ₁ , %	ИПК(-), %	ИПК(+), %	ИК ₁	ИК ₃
1	33,6/46,6	14,4/4,0	—	5,9	—
2	56,4/84	1,9/0,4	—	0,9	1,0
3	36,8/48,1	—	1,0/1,3	2,3	2,1
4	66,7/87,2	—	-0,2/0,5	25,5	22,3
5	68,7/100,3	—	0,02/1,1	5,4	4,0
6	36,8/59,8	—	1,0/1,3	2,3	2,1
7	33,7/79,9	—	-0,5/-0,2	0,7	0,6
8	32,5/64,6	8,8/7,6	—	1,5	1,4
9	42,4/75,3	—	2,8/10,4	0,3	0,2
10	52,9/72	6,2/0,5	—	5,1	6,5
11	29,5/28,4	—	0,6/2,2	1,5	1,4
Итого (%)	Прирост 46,4 (n = 10)	-75,6 (n = 4)	+266,7 (n = 7)	2,3 (n = 11)	1,8 (n = 10)

Примечание: Ме показателей до/после лечения, ИПК(-) — уменьшение, ИПК(+) — увеличение показателей после лечения.

Показатели 11 больных (индивидуальные и в целом по группе) приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у 10 больных отмечался прирост показателей ОФВ₁ на фоне лечения, у одного — уменьшение на 3,3%. Уменьшение ИПК отмечалось у 4 больных (36,4%), увеличение — у 7 (63,6%). Разброс показателей ИК₁ от 0,3 до 25,5 (Ме = 2,3), ИК₃ от 0,2 до 22,3 (Ме = 1,8).

Комплексный анализ историй болезней больных БА и показателей БФГ дает основание для вывода о целесообразности применения БФГ для оценки качества проведенной терапии. Прогностически наиболее благоприятным представляется результат лечения, приводящий к одновременному снижению ИПК и ИК. Для иллюстрации изложенного приводим два клинических примера.

Клинический пример № 1. Больной Р., 50 лет. Диагноз — БА тяжелой степени, фаза обострения. Инвалид II группы по БА. Исходные показатели ФВД и БФГ до лечения/после лечения: ОФВ₁ (% д.в.) 54,2/64,3 (прирост 18,5%), спокойного дыхания — К_{1спок.} 27,9/15,2, К_{2спок.}

1,5/0,9, К_{3спок.} 23,4/14,4, форсированного — К_{1форс.} 79,5/80,6, К_{2форс.} 9,5/10,3, К_{3форс.} 70/69,7, ИПК 2,8/2,4 (уменьшение на 14,3%), ИК₁ — 2,3, ИК₃ — 2,3. На рис. 2 и 3 отражены изменения бронхофонограмм больного на фоне проведенной терапии.

В данном примере положительный эффект от проведенной терапии, помимо улучшения самочувствия больного, подтверждается увеличением ОФВ₁,

уменьшением ИПК. Но показатель ИК > 1. Анализ показателей К выявляет, что на фоне снижения показателей спокойного дыхания практически не изменились (не уменьшились) показатели форсированного дыхания (рис. 3), что и объясняет высокий показатель ИК. Это может свидетельствовать о сохраняющейся гиперчувствительности (гиперреактивности) дыхательных путей.

Клинический пример № 2 (рис. 4). Больная К., 34 года. Диагноз — БА, атопическая форма, тяжелой степени, фаза обострения. Болеет около 4 лет. Поступила с жалобами на ежедневные приступы удушья, одышку, купируемые приемом Вентолина. Адекватной терапии не получала.

В стационаре проведена комплексная терапия с применением системных и ингаляционных глюкокортикостероидов, в результате которой достигнута стойкая ремиссия. Показатели: ОФВ₁ 56,4/83 (+46,8%), К_{1спок.} 13,6/8,1, К_{2спок.} 0,4/1,4, К_{3спок.} 13,2/6,7, К_{1форс.} 73,8/39,3, К_{2форс.} 4,2/3,4, К_{3форс.} 69,6/35,8, ИПК 1,9/0,4 (-78,9%), ИК₁ — 0,9, ИК₃ — 1,0. В данном примере хороший эффект от проведенной терапии (улучшение самочувствия и прекращение приступов удушья) сочетался с улучшением ФВД, снижением ИПК и показателями ИК < 1. В течение дальнейшего наблюдения за больной около двух лет отмечался хороший контроль БА. Динамика показателей БФГ отражена на рис. 4. Отмечается уменьшение амплитуды осцилляций как спокойного, так и форсированного дыхания.

Таким образом, сопоставление динамики клинических данных (в том числе и при длительном наблюдении) и показателей БФГ больных БА на фоне проведенной терапии позволяет рассматривать совокупность показателей БФГ в качестве дополнительных объектив-

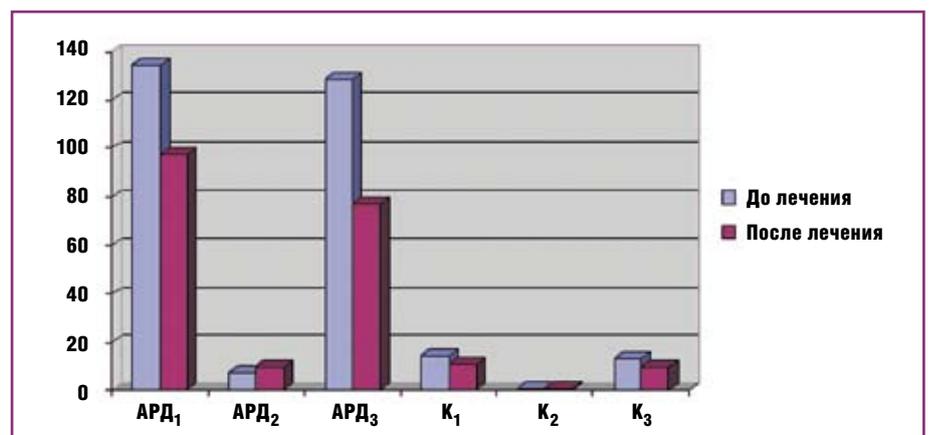


Рис. 1. Изменение показателей АД и К больных БА на фоне лечения

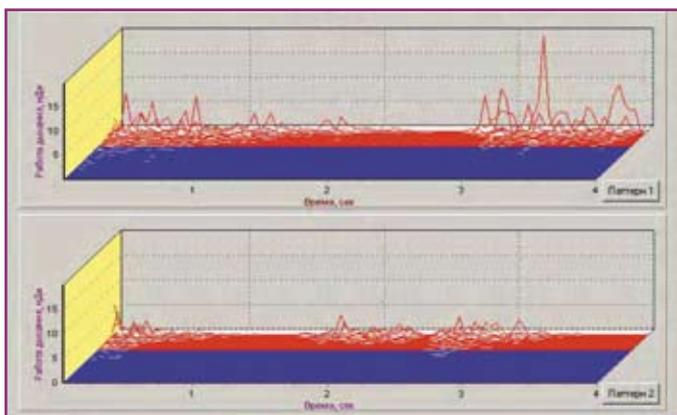


Рис. 2. Бронхофонограммы спокойного дыхания больного Р. до и после терапии. Отмечается заметное уменьшение амплитуды осцилляций

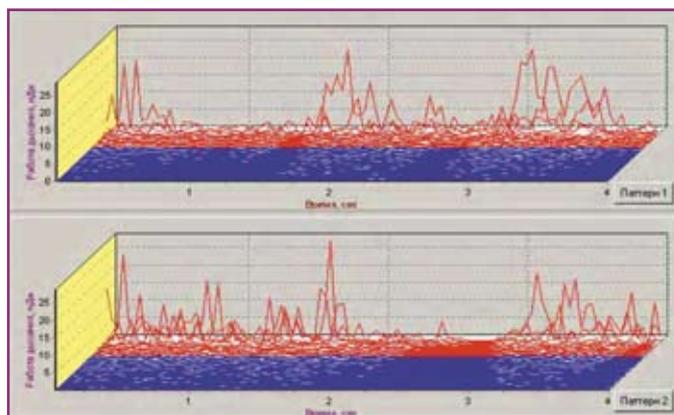


Рис. 3. Бронхофонограммы форсированного дыхания больного Р. до и после терапии. Нет существенного изменения амплитуды осцилляций

ных оценочных параметров эффективности проводимого лечения.

Заключение

Анализ показателей БФГ обследованных больных, дальнейшее наблюдение за ними дают основания для вывода о том, что новый неинвазивный метод функциональной диагностики — БФГ может быть использован для оценки эффективности проводимой терапии больных БА. Наиболее благоприятным представляется результат лечения, приводящий к одновременному снижению таких показателей, как ИПК, ИК, АД₃, К₃. ■

Литература

1. Бронхиальная астма: под редакцией академика РАМН А.Г.Чучалина. В 2 томах, т. 1. М.: Агар, 1997. 432 с.
2. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких // Пульмонология. 2009. № 2. С. 51–55.
3. Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Минкалов К.О., Керимова А.М. Опыт применения бронхофонографии в диагностике бронхиальной астмы // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. XVI. № 4. С. 133–135.
4. Изделие медицинского назначения прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01». Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04789 от 22.04.2009 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.
5. Малышев В.С. Научный метод обработки информации при акустической диагностике влияния производственной среды на здоровье человека: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Тула, 2002. 45 с.
6. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory Sounds. Advances beyond the stethoscope // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. № 3. P. 974–987.
7. Sovijarvi, A., Vanderschoot J., Earis J. Computerized Respiratory Sound Analysis (CORSA): recommended standards for terms and techniques // Eur Respir Rev. 2000. V. 10. № 77. P. 585–649.

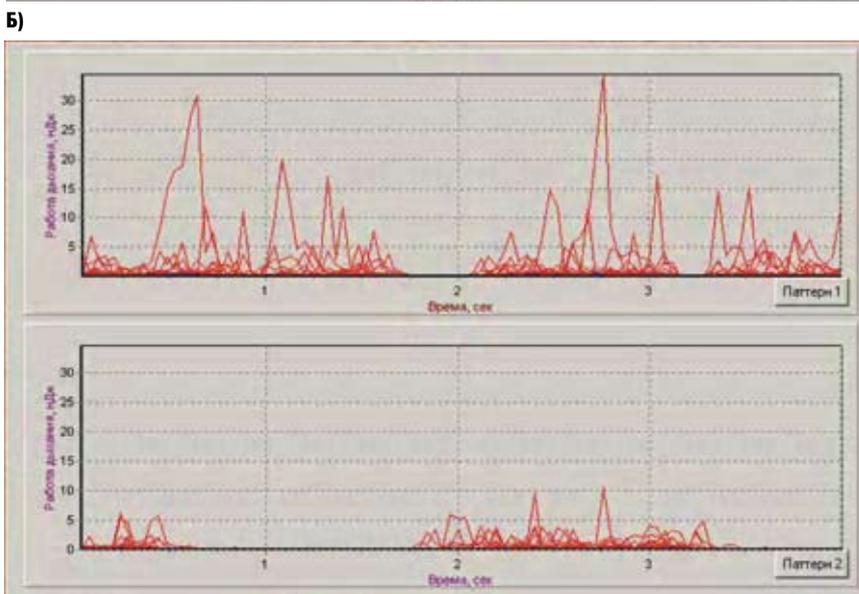
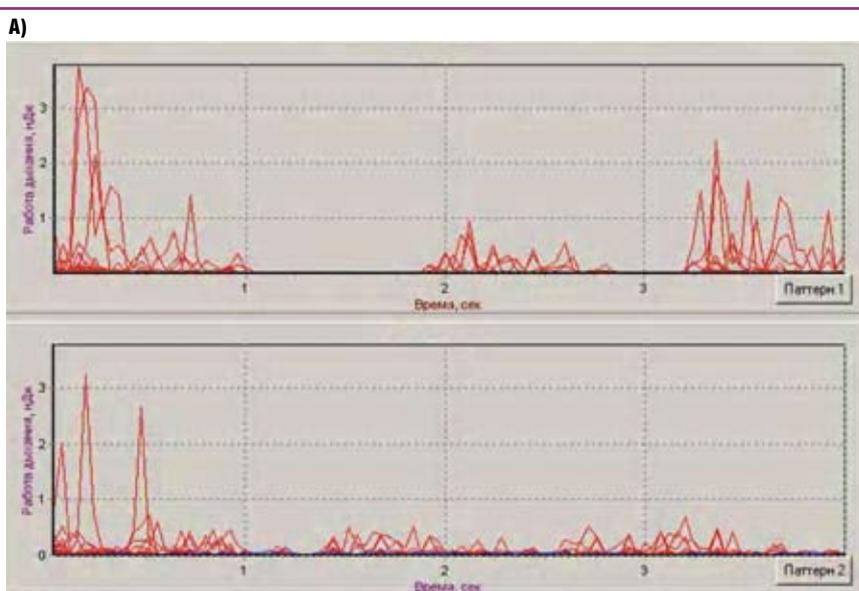


Рис. 4. Бронхофонограммы спокойного (А) и форсированного (Б) дыхания больной К. до и после терапии (двухмерное изображение в среднечастотном диапазоне 1200–5000 Гц). Отмечается значительное уменьшение амплитуды осцилляций как при спокойном, так и при форсированном дыхании

Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа

О. И. Киселев*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Т. В. Сологуб**, доктор медицинских наук, профессор

М. Г. Романцов**, доктор медицинских наук, профессор

*ГУ НИИ гриппа МЗ РФ, **СПбГМА им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: противовирусные препараты, этиотропные лекарственные средства, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, патогенетические средства, ОРВИ, часто болеющие дети.

Ведущая роль в структуре ОРВИ принадлежит гриппу, так как вирусы гриппа вызывают эпидемии и пандемии.

В России число ежегодно болеющих гриппом достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней. Сегодня очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, ибо даже вакцинация против гриппа не может защитить от возбудителей ОРВИ. По частоте инфицирования грипп составляет около 15% (тип А — 12%, В — 3%), парагрипп до 50%, аденоинфекции до 5%, РС — 4%, микоплазма 2,7%, энтеровирусы 1,2%, смешанные инфекции около 23% случаев. К группе высокого риска относятся дети, у которых заболевания респираторного тракта составляют до 90% всей инфекционной патологии и 65% от всех регистрируемых заболеваний.

Исследования иммунопатогенеза гриппа и ОРВИ убедительно показали, что вирусы гриппа, как и другие респираторные вирусы, грубо вмешиваются в сбалансированную систему цитокинов, а механизм иммунной защиты при гриппе и ОРВИ в целом, по мнению Г.Ф. Железниковой, В.В. Ивановой (2007), до конца еще не раскрыт. Неоднозначны литературные данные о характере цитокинового ответа при гриппе и ОРВИ. Сведения об изменении цитокинового профиля носят фрагментарный характер

и не позволяют оценить сходство или различие цитокинового ответа при инфицировании разными респираторными вирусами.

Широкая распространенность респираторных вирусов обуславливает решающее значение этих агентов в становлении механизмов противоинфекционного иммунитета. Около 70% всех респираторных инфекций вызываются респираторными вирусами, среди которых чаще всего встречаются миксовирусы (вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирус) и аденовирусы. Нередко возбудителем ОРВИ является микоплазма пневмонии и вирус простого герпеса. Вместе с тем только вирус гриппа вызывает опустошительные пандемии с высокой заболеваемостью и смертностью.

Вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути вместе с каплями влаги и частицами пыли. Чем меньше величина капель и частиц, тем глубже проникает вирус в дыхательные пути. Репродукция вируса происходит в клетках эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Пораженные клетки отторгаются, продукты их распада попадают в кровь, вызывая интоксикацию организма. Вирус, активируя систему протеолиза, повреждает клетки эндотелия сосудов, что приводит к повышению их проницаемости и дополнительному повреждению тканей. Центральным звеном в антивирусной защите клеток при гриппозной инфекции является дс-РНК-зависимая протеинкиназа и индукция интерферона 1-го типа. Гибель клеток (вирусицированный апоптоз) при гриппе наступает через 20–40 часов после начала репликации вируса. Гибель клеток сопровождается активаци-

ей дс-РНК-зависимой протеинкиназы, а высокая ее активность и синтез интерферона 1-го типа потенцируют апоптоз, в котором непосредственное участие принимают и вирусные белки (NA и NS1). На этом уровне и решается судьба инфицированной клетки. Продуктом индукции интерферона 1-го типа является Мх-белок, который подавляет активность вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Таким образом, угнетается репликативная активность вируса, а следовательно, интерферон 1-го типа является важным фактором защиты от вирусной инфекции на первом уровне. Защита верхних и нижних отделов респираторного тракта осуществляется также разными субпопуляциями лимфоцитов, которые контролируются интерфероном 1-го типа. Главными эффекторами противовирусного клеточного ответа в нижних отделах респираторного тракта являются вирусспецифические цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) CD8+, правда, накопление этих клеток требует определенного времени. Генерация ЦТЛ CD8+ более успешна, если антигенпредставляющими клетками (АПК) служат дендритные клетки, способные к активации, под влиянием очень малого количества вирусного белка.

Снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных компонентов иммунной системы приводят к возникновению вторичных бактериальных осложнений.

Таким образом, терапия гриппа и ОРВИ должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза этого широко распространенного и нередко тяжело-

го заболевания. Особые требования должны предъявляться к этиотропным и патогенетическим средствам для лечения гриппа и ОРВИ.

Препараты, применяемые для терапии респираторных вирусных инфекций, должны способствовать элиминации возбудителя; стимулировать защитные силы организма; корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения.

Сегодня постоянно увеличивается арсенал лекарственных средств, используемых при гриппе и ОРВИ, отличающийся разнообразием и охватывающий все возможные способы влияния на инфекционный процесс. Он включает химиопрепараты этиотропного действия, средства для иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии (табл. 1).

Сюда же относятся и антибиотики широкого спектра действия для профилактики и постгриппозных бактериальных осложнений [6].

Следует отметить значительный вклад академика АМН СССР А. А. Смородинцева, профессора Н. П. Чижова, а также многих других сотрудников НИИ гриппа СЗО РАМН в разработку противовирусных препаратов и стратегию их применения при ОРВИ и гриппе.

Казалось бы, совокупность указанных средств должна существенно снизить заболеваемость ОРВИ и гриппом, но, по нашему мнению, нет оснований быть удовлетворенными результатами клинического применения этих препаратов, поскольку не обеспечивается радикальный эффект, в результате ОРВИ и грипп продолжают оставаться малоконтролируемыми инфекциями [6]. Наиболее сложной является группа так называемых «часто болеющих детей», переносящих в течение года от 4 до 12 эпизодов ОРВИ, способствующих формированию хронических бронхолегочных заболеваний, к возникновению вторичной иммунодепрессии, а также поражению ЛОР-органов: гайморитов, тонзиллитов, отитов. Новорожденные и дети первых месяцев жизни защищены полученными от матери антителами ко многим респираторным вирусам и способны к адекватному иммунному ответу [17].

Противовирусные препараты — вещества, обладающие антивирусной активностью, представлены этиотропными средствами (химиопрепараты — истинные химические соединения различных классов), патогенетически-

Основные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ
(Киселев О. И. с соавт., 2010)

Таблица 1

Группы лекарственных средств	Механизм действия	Препараты
Этиотропные средства	Блокаторы ионного канала	Ремантадин Орвирем
	Специфический шаперон ГА	Арбидол
	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю Реленза Перамивир
	Ингибиторы NP-белка	Ингавирин
Препараты интерферона	Блокада трансляции вирусных мРНК, презентация вирусных антигенов	Рекомбинантные альфа/гамма интерфероны
Индукторы интерферонов	«Включение синтеза эндогенных интерферонов»	Циклоферон Кагоцел Амиксин
Патогенетические средства	Жаропонижающие (ингибиторы циклооксигеназы)	Парацетамол Ибупрофен
	Отхаркивающие	Флуимуцил Гвайфенезин Ацетилстеин
	Противокашлевые	Бутамират Либексин Тусупрекс
	Муколитики и иммунорегуляторы	Амброксол Бромгексин Амробене Коделак бронхо
	Противовоспалительные	Эреспал
	Средства для снятия бронхообструктивного синдрома	Эуфиллин Кленил Аскорил Беротек Пульмикорт
Общеукрепляющие средства	Стимуляция иммунитета	Адаптогены Витамины С, В, Е, А Поливитамин

ми лекарственными средствами являются препараты неспецифического действия — интерфероны, их индукторы и, частично, иммуностропные препараты [4].

Индукторы интерферона — семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, их можно рассматривать как самостоятельный класс способных «включать» систему интерферона, вызывая в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов [6, 16].

Под термином «иммуномодуляторы» понимают группу лекарственных средств, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы.

Существует несколько способов контроля вирусных инфекций. Неспецифический тип контроля, обеспечиваемый препаратами неспеци-

фического действия (интерфероны, их индукторы и иммуностропные препараты), является наиболее эффективным, его антивирусный спектр очень широкий, но длительность эффекта короткая. Специфический тип контроля обеспечивается вакцинацией против основных заболеваний, согласно Национальному календарю прививок, его эффективность и длительность эффекта высокая, но спектр узкий. Химический тип контроля реализуется химиопрепаратами, активность узкая, длительность высокая [6, 17].

Химиопрепараты являются средством этиотропной терапии заболеваний дыхательных путей, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). К основным недостаткам антивирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит на нет эффективность терапии. Резистентность обусловле-

Таблица 2

**Эпидобстановка в России в 2009 г.
(по материалам Конгресса по инфекционным болезням 30 марта 2010 г.)**

Шевцов В. А. (2010)	<i>Московская область:</i> Грипп А/Н1N1/09 — 35–66,7% Грипп А/Н3N2, Н1N1 — 1% Грипп В — 0,5% Парагрипп — 0,5% Аденовирус — 7,2% РС-вирус — 1,3%
Харитонов В. Ф. (2010)	<i>Саратовская область:</i> РС-вирус — 43,1% Аденовирус — 18,3% Парагрипп — 31% РС + парагрипп — 7,9%
Романцов М. Г. (2010) Антибиотики и химиотерапия. № 1–2	<i>Белгород:</i> Вирус гриппа А (Н1N1)/09 и Н3N2 — 14% и 4% Вирус парагриппа — 11% Адено- и РС-вирусы — по 4%

на мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [5, 14].

Еще в 70-е годы прошлого столетия для лечения гриппа были предложены ингибиторы функции М2-белка — препараты первой группы, препараты адамантанового ряда: римантадин, амантадин, а несколько позже появились новые лекарственные формы римантадина — Альгирем и Орвирем. Альгирем — это полимерный препарат с улучшенными фармакологическими свойствами. Все эти препараты блокируют места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. Подавление репродукции вируса гриппа сопровождается индукцией интерферона как второго уровня защиты, усиливая химиотерапевтическое действие препарата. Нежелательные эффекты римантадина возникают при длительном назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Более того, в последние годы появились сведения об устойчивости штаммов вируса гриппа А к этим препаратам. Резистентность препарата обусловлена мутациями в положениях 26, 27, 30, 34 М2-белка.

Разработка ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и занамивира) явилась новым значительным достижением в области фармакотерапии гриппа. Известно, что нейраминидаза — это фермент, играющий определенную роль в начальных стадиях проникновения вируса в клетку и контролирующей процесс почкования и высвобождения вирусных частиц от мембран инфицированных клеток. Еще в 1999 г.

появился первый ингаляционный ингибитор нейраминидазы — занамивир (Реленза). Препарат обладает низкой системной биодоступностью, выводится почками и не обладает лекарственным взаимодействием. Как показали многочисленные исследования, применение препарата Релензы в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом приводило к сокращению продолжительности заболевания, уменьшению тяжести и выраженности ряда симптомов. Было показано, что при гриппе В препарат Реленза был более эффективен, чем Тамифлю. Однако этот препарат не рекомендован к применению у детей до пяти лет, что несколько снижает возможность его использования. Первый пероральный ингибитор нейраминидазы, препарат Тамифлю (осельтамивир), также был синтезирован в 1999 г. В многочисленных исследованиях была доказана противовирусная активность препарата Тамифлю в отношении гриппа А и В. В исследованиях было показано, что препарат максимально эффективен при раннем начале терапии. При приеме препарата могут наблюдаться некоторые диспепсические явления. Появились сообщения о новых препаратах, названных FluNet, Перамивир. Их клиническая эффективность распространяется не только в отношении вирусов гриппа типа А и В, но и против вирусов, вызывающих и другие ОРВИ.

Наиболее распространенным отечественным этиотропным противовирусным препаратом является Арбидол. По своему строению он близок к известному противовоспалительному препарату индометацину и относится к классу индолов. Арбидол активен в отношении вирусов гриппа типа А и В, включая подтипы Н1N1, Н2N2,

Н3N2 и Н5N1 и ряда других возбудителей ОРВИ. Арбидол относится к ингибиторам «слияния фузии». Мишенью действия Арбидола является поверхностный белок вируса гриппа гемагглютинин. Препарат взаимодействует с гемагглютинином вируса гриппа, увеличивая его устойчивость к конформационным изменениям, индуцированным низким рН, и, как следствие, ингибирует процесс слияния оболочки вируса с мембранами эндосом, предотвращая проникновение вируса в клетку [3]. Арбидол является наиболее изученным препаратом, который по механизму действия можно отнести к новой категории лекарственных средств типа фармакологических шаперонов [6]. Проведенными доклиническими исследованиями установлено, что препарат Арбидол благодаря особенностям своего химического строения относится к препаратам с низкой токсичностью (ЛД₅₀ > 3000 мг/кг массы тела животных). Показана хорошая переносимость препарата различными животными, отсутствие аллергического, мутагенного и тератогенного действия. Препарат прошел и большие клинические испытания с участием более чем 14 тысячи пациентов. Его использовали в период эпидемии гриппа А и В, в том числе и в период эпидемического сезона гриппа 2009–2010 гг. Как показали клинические исследования, Арбидол сокращает общую продолжительность заболевания, выраженность и длительность отдельных симптомов гриппа, а также способствует снижению риска развития постгриппозных осложнений, в том числе и у пожилых пациентов. Наибольший интерес представляют данные о возможности формирования резистентных штаммов вируса под воздействием препарата. Установлено, что, несмотря на широкое использование Арбидола, до настоящего времени не зарегистрировано ни одного резистентного к Арбидолу штамма вируса гриппа. Таким образом, учитывая широкий спектр действия Арбидола, его высокий уровень безопасности, хорошую переносимость и высокую эффективность, можно рекомендовать использование препарата для лечения гриппа и других ОРВИ как в период эпидемической вспышки, так и в межэпидемический период. Вместе с тем применение только этиотропных средств при повышенной заболеваемости (эпидемии) гриппом и ОРВИ недостаточно, что показал сезон 2009/10 года (табл. 2).

Максимальный клинический эффект при лечении гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии может быть получен при сочетанном применении химиопрепаратов с препаратами неспецифического действия либо при использовании только препаратов патогенетической направленности: интерферонов их индукторов и иммуномодуляторов, обладающих противовирусной активностью.

Представляется закономерным включение индукторов интерферона 1-го и 2-го типа, к которым и относится Циклоферон, Амиксин, Кагоцел, Ларифан и др., в комплексное лечение гриппа и ОРВИ.

Индукторы интерферона обладают универсально широким диапазоном противовирусной активности (этиотропное действие) и выраженным иммуномодулирующим эффектом, не обладают антигенностью, синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов. Однократное введение индуктора приводит к длительной циркуляции эндогенного интерферона (при введении циклоферона до 72 часов, а при введении Амиксина — до 48 часов, Кагоцела до пяти суток) [4, 6–17].

Наиболее перспективным и безопасным для применения в детской практике является отечественный препарат Циклоферон. Взаимодействие при высокой концентрации препарата с ДНК в клетках индуцирует транскрипцию генов, препарат транспортируется в ядро и ядрышки, где происходит их накопление, увеличивая время пребывания препарата в клетках, повышая интерферонпродуцирующую активность. Достоинством циклоферона является его полифункциональность — сочетание широкого спектра фармакологических эффектов.

Нормализация показателей клеточного иммунитета и концентрации иммуноглобулина А наблюдается при комбинированном применении Циклоферона и Биовестина-лакто. Увеличивается число детей, не болеющих ОРВИ в течение 3–6 месяцев после приема препаратов, обеспечивается снижение повторных ОРВИ и осложнений, снижается кратность (в 2,2 раза) и длительность острых эпизодов (на 2,7 дня), восстанавливается нормальная флора слизистых оболочек носа и зева. Как показали многочисленные исследования, Циклоферон

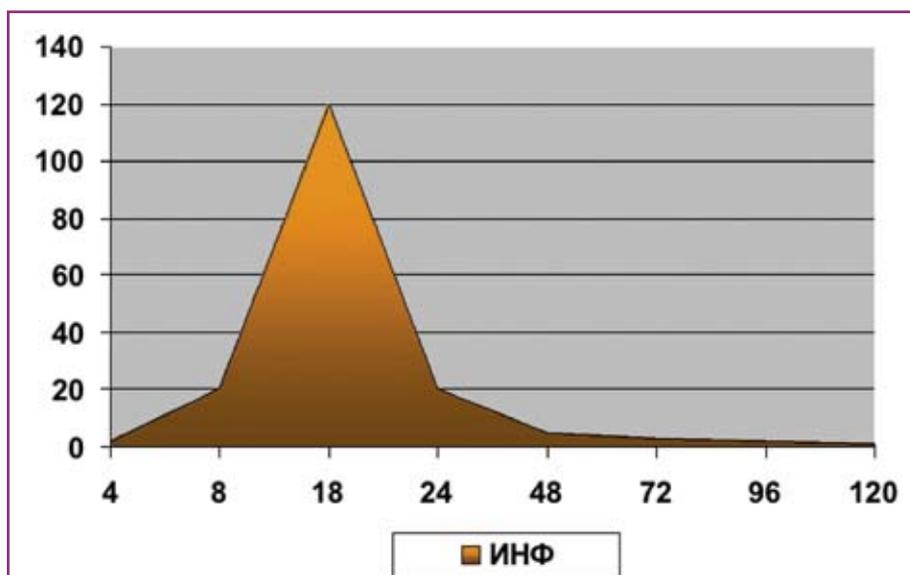


Рис. Динамика продукции интерферона после введения Амиксина

обладает эпидемиологической эффективностью (индекс эффективности 2,9 при колебаниях от 2,4 до 3,4, при показателе защиты от 58,5% до 67,1%), отмечено снижение уровня заболеваемости в 2,9 раза. Кроме того, Циклоферон обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку полости носа, снижает степень деструкции плоского и цилиндрического эпителия, повышает содержание лизоцима, увеличивает уровень S-IgA в слюне.

При включении Циклоферона в терапию микоплазменной инфекции сокращается лихорадочный период, интоксикация, уменьшается длительность катарального симптома, бронхиальной обструкции (в среднем на 3–1,6 дня). Улучшение клинической симптоматики происходит на фоне усиления макрофагальной активности, активации синтеза интерферона (в 1,5–1,9 раза), снижения уровня TNF, нарастания концентрации иммуноглобулина А, включая и секреторный его компонент, у 67–87% пациентов [8].

В период повышенного подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 (sw)/09/04 осенью 2009 года проведена оценка эффективности Циклоферона. При своевременно начатом лечении, у взрослых больных уменьшался синдром интоксикации, исчезали катаральные явления к пятому дню болезни. Снижение температурной реакции отмечено на вторые сутки, а ее нормализация наступала к четвертым суткам приема препарата, без использования

антибактериальных средств. Защита от гриппа и ОРВИ наблюдалась у 76,5% медицинских работников, контактирующих с больными гриппом и ОРВИ в осенний период 2009 года [19].

К поздним индукторам интерферона относится наш отечественный препарат Амиксин. Амиксин — это современный препарат, обладающий прямым противовирусным эффектом и одновременно способностью стимулировать выработку собственного интерферона в человеческом организме. Действующее вещество Амиксина — тилорон — усиливает образование в организме интерферонов не только клетками иммунной системы (лейкоцитами), но и клетками печени, а также кишечника. Иммуномодулирующий эффект Амиксина выражается в усилении образования антител (в зависимости от дозы препарата), восстановлении нормального баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами, повышении активности клеток иммунной системы.

Амиксин способствует образованию позднего интерферона, пик его продукции приходится на 18 часов от момента введения препарата. Полностью исчезает из кровотока к 48 часам (рис.).

Препарат рекомендован для лечения гепатита А, В, энтеровирусных инфекций, для профилактики ОРЗ и гриппа, лечения хламидиоза, герпеса, энцефалитов, цитомегаловирусной инфекции.

Препарат при многократном введении в дозах, в несколько раз превышающих рекомендованные в настоя-

щее время терапевтические дозы, может кумулироваться организмом и проявлять токсичность (химико-терапевтический индекс 2–4). При рациональном применении Амиксина в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, введение препарата не влияет на параметры крови и хорошо переносится больными.

Из иммуностимулирующих препаратов, обладающих интерферониндуцирующей активностью, следует остановиться на Имунофане, Бронхо-мунале, Рибомуниле, ИРС-19. Мишенью для препаратов являются фагоцитирующие клетки. Препараты повышают функциональную активность фагоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, усиливают активность естественных (натуральных) киллеров. Препараты рекомендуются для коррекции иммунного дисбаланса, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей [16–17].

Рибомунил, Имунофан, ИРС-19, Имудон также являются средством патогенетической терапии. Препараты представляют собой микробные лиофилизированные лизаты, эффект которых направлен на повышение антиинфекционной и противовоспалительной активности организма. Иммуностимулирующее действие препаратов выражается в стимуляции иммунотропных клеток, повышая активность клеток фагоцитов ретикулярной системы эндотелия. Иммуностимулирующие препараты оказывают влияние на фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты), влияя на окислительный метаболизм полиморфно-ядерных нейтрофилов, а также лимфоциты. Кроме этого, отмечается увеличение содержания в слюне лизоцима, обладающего бактерицидной активностью. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей (ларингит, трахеит, бронхит) важное значение имеет прием противокашлевых препаратов центрального действия (при сухом непродуктивном кашле, а также при продуктивном кашле, когда он ухудшает качество жизни пациента). В этих случаях возникает проблема выбора препарата, способного снять раздражение дыхательных путей и одновременно облегчить отхождение мокроты. Существует ряд противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов отечественного и зарубежного произ-

водства. К таким препаратам относятся: Коделак Бронхо, Стоптуссин, Линкас, Гербион.

Коделак Бронхо — это комбинированный препарат, оказывающий муколитическое, противовоспалительное и отхаркивающее действие. Препарат назначается детям с 12-летнего возраста и взрослым. Применение его не рекомендуется у беременных, кормящих матерей и у лиц с заболеваниями печени.

Стоптуссин повышает секрецию бронхиальных желез и снижает вязкость слизи. Повышение секреции вызывается как прямым действием препарата на бронхиальные железы, так и рефлекторным путем, за счет стимуляции афферентных парасимпатических волокон, оказывающих влияние на дыхательный центр.

Сироп Линкас — комплексный фитопрепарат, действие которого обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов: адхатоды сосудистой, солодки гладкой, перца длинного, фиалки душистой, иссопа лекарственного, алтея лекарственного, зифуса настоящего, альпинии галанга. Сироп Линкас уменьшает кашель и облегчает боль в горле, обладает отхаркивающим и муколитическим действием.

Для лечения кашля с первых дней жизни можно использовать бальзамы и сиропы Эвкабал, его натуральные фитоконпоненты безвредны, поэтому применяются для лечения больных любого возраста. Бальзам можно использовать даже для лечения детей, начиная с трех месяцев, а сироп — с 6-месячного возраста.

К сосудосуживающим назальным препаратам относится препарат, содержащий адреномиметик альфа-ксилومتазолин (Ксимелин спрей в дозировке 0,5% — для детей от двух до шести лет; спрей 0,1% — для детей старше 9 лет). Появился новый Ксимелин Эко — в виде дозированного спрея, в двух дозировках: 0,05% и 1%, с двух до 10 лет, и 0,1% — старше 10 лет и взрослым. Препарат не содержит консервантов, поэтому его можно использовать для лиц с атопическим состоянием.

Таким образом, список лекарственных препаратов, разрешенных для применения, постоянно расширяется, эти препараты занимают достойное место, обеспечивая улучшение качества оказания медицинской помощи больным с ОРВИ и гриппом. ■

Литература

1. Вершинина Е. Н. Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб, 2006.
2. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. М., 2008.
3. Дондурей Е. А. с соавт. Детские инфекции. 2007, № 2, 35–38.
4. Ериов Ф. И., Романцов М. Г. Антивирусные средства в педиатрии. М.: Издательский дом «Русский врач», 2005.
5. Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Монахова Н. Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб: Фолиант, 2007.
6. Киселев О. И., Ериов Ф. И., Быков А. Т., Покровский В. И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб: А-Принт, 2010.
7. Кондратьева Е. И., Шемякина Т. В., Голикова Е. В. // Педиатрия. 2007, № 2, 76–80.
8. Королева Е. Г., Осидак Л. В. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2007, № 4, 38–43.
9. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П. // Антибиотики и химиотерапия. 2009, № 3–4, 11–14.
10. Лыкова Е. А., Воробьев А. А., Боковой А. Г. // Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 2001, № 2, 65–67.
11. Малахов А. Б. Лечащий Врач. 2007, № 7, 28–32.
12. Минаева Н. В., Львова И. И. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2006, № 4, 240–241.
13. Минаева Н. В. Автореф. дисс. ... д.м.н. Пермь, 2006.
14. Рамзанова З. К. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2007.
15. Романцов М. Г. Респираторные заболевания у детей: этиопатогенез, клиника, фармакотерапия. М.: Издательский дом «Русский врач», 2003.
16. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике. СПб: МедиКа, 2009.
17. Романцов М. Г., Ериов Ф. И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009.
18. Романцов М. Г., Селькова Е. П., Гаращенко М. В. // Антибиотики и химиотерапия. 2009, № 9–10, 37–42.
19. Романцов М. Г., Голофеевский С. В. // Антибиотики и химиотерапия. 2010, № 1–2, 30–36.
20. Сарвелина И. В. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2007, № 1, 30–35.
21. Шульдяков А. А. Эффективность циклоферона при проведении экстренной профилактики ОРВИ в организованных коллективах. Методические рекомендации для врачей. СПб, 2007.



АРБИДОЛ®

**Препарат
первого выбора
в лечении гриппа
и других ОРВИ с
эффективностью
доказанной
in vitro и in vivo**

Активен в отношении вирусов гриппа А (включая подтипы H1N1, H2N2, H3N2 и H5N1), В и С, респираторно – синцитиального вируса, парагриппа, коронавирусов, аденовирусов, ротавирусов.

Механизм прямого противовирусного действия Арбидола® и низкий риск развития резистентности подтверждены в международных исследовательских центрах.**

Арбидол® сокращает длительность заболевания, уменьшает тяжесть симптомов, снижает риск осложнений.

Эффективность Арбидола® подтверждена результатами клинических исследований, в которые было включено более 14 000 пациентов.*



www.arbidol.ru

*И.А.Ленева Т.А. Гуськова Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов РМЖ, том 16, № 29, 2008
** I. A. Leneva, R. J. Russell, Y.S. Boriskin, A. J. Hay Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti - influenza action of arbidol. Antiviral Research 81 (2009) 132- 140

Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых

И. В. Шестакова, доктор медицинских наук, доцент

Н. Д. Юшук, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: Эпштейна–Барр-вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, лечение, глюкокортикостероиды, противовирусные препараты.

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая инфицированность населения одним из представителей оппортунистических возбудителей — вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Практикующие врачи в своей повседневной практике чаще сталкиваются с клинически манифестными формами первичной Эпштейна–Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ) в виде острой, как правило, не верифицированной респираторной инфекцией (более 40% случаев) или инфекционным мононуклеозом (около 18% всех заболеваний) [1, 2]. В большинстве случаев эти заболевания протекают доброкачественно и заканчиваются выздоровлением, но с пожизненной персистенцией ВЭБ в организме переболевшего [1, 3–5].

Однако в 10–25% случаев первичное инфицирование ВЭБ, протекающее бессимптомно, и острая ЭБВИ могут иметь неблагоприятные последствия [6–9] с формированием лимфопролиферативных и онкологических заболеваний, синдрома хронической усталости, ВЭБ-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома и др. [7, 9, 11–14].

До настоящего времени нет четких критериев, позволяющих прогнозировать исход первичного инфицирования ВЭБ. Перед врачом, к которому обращается пациент с острой ЭБВИ, всегда встает вопрос: что предпринять в каждом конкретном случае, чтобы максимально снизить риск развития хронической ЭБВИ и ВЭБ-ассоциированных патологических состояний? Этот вопрос не праздный, и ответить на него действительно очень трудно, т. к. до сих пор нет четкой патогенетически обоснованной схемы лечения

больных, а имеющиеся рекомендации часто противоречат друг другу.

По мнению многих исследователей, лечение ЭБВИ-мононуклеоза (ЭБВИМ) не требует назначения специфической терапии [15–17]. Лечение больных, как правило, проводится в амбулаторных условиях, изоляция пациента не требуется. Показаниями к госпитализации следует считать длительную лихорадку, выраженный синдром тонзиллита и/или синдром ангины, полилимфаденопатию, желтуху, анемию, обструкцию дыхательных путей, боли в животе и развитие осложнений (хирургических, неврологических, гематологических, со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, синдром Рейе).

При легком и среднетяжелом течении ЭБВИ-ИМ больным целесообразно рекомендовать палатный или общий режим с возвращением к обычной деятельности на адекватном для каждого конкретного больного физическом и энергетическом уровне. Проведенное многоцентровое исследование показало, что необоснованно рекомендуемый строгий постельный режим удлиняет период выздоровления и сопровождается длительным астеническим синдромом, требующим нередко медикаментозного лечения [18].

При легком течении ЭБВИ-ИМ лечение больных ограничивается поддерживающей терапией, включающей адекватную гидратацию, полоскание ротоглотки раствором антисептиков (с добавлением 2% раствора лидокаина (ксилокаина) при выраженном дискомфорте в глотке), нестероидные противовоспалительные препараты, такие как парацетамол (Ацетаминофен, Тайленол). По мнению ряда авторов назначение блокаторов H_2 -рецепторов, витаминов, гепатопротекторов и местная обработка миндалин различными антисептиками являются малоэффективными и необо-

снованными способами лечения [19, 20]. Из экзотических методов лечения следует упомянуть рекомендуемое Ф. Г. Боковым и соавт. (2006) применение мегадоз бифидобактерий при лечении больных острым мононуклеозом [21].

Мнения о целесообразности назначения антибактериальных препаратов при лечении ЭБВИМ весьма противоречивы. По мнению Gershburg E. (2005) тонзиллит при ИМ часто асептический и назначение антибактериальной терапии не оправдано. Также нет смысла в применении антибактериальных средств при катаральной ангине [4]. Показанием для назначения антибактериальных препаратов является присоединение вторичной бактериальной инфекции (развитие у больного лакунарной или некротической ангины, таких осложнений, как пневмония, плеврит и др.), о чем свидетельствуют сохраняющиеся более трех суток выраженные воспалительные изменения показателей крови и фебрильная лихорадка. Выбор препарата зависит от чувствительности микрофлоры на миндалинах больного к антибиотикам и возможных побочных реакций со стороны органов и систем.

По данным H. Fota-Markowska et al. (2002) у больных чаще выделяют гемофильную палочку, стафилококк и пиогенный стрептококк, реже — грибы рода *Candida* [22], поэтому следует признать обоснованным назначение этим больным препаратов из группы цефалоспоринов 2–3 поколения, линкосамидов, макролидов и противогрибковых средств (флуконазол) в терапевтических дозах на 5–7 дней (реже — 10 дней) [4]. Некоторые авторы при наличии некротической ангины и гнилостном запахе изо рта, вызванных, вероятно, ассоциированной анаэробной флорой, рекомендуют использовать метронидазол по 0,75 г/сут, разделенных на 3 приема, в течение 7–10 дней.

Противопоказаны препараты из группы аминопеницилинов (ампициллин, амоксициллин (Флемоксин Солютаб, Хиконцил), амоксициллин с клавуланатом (Амоксиклав, Моксиклав, Аугментин)) из-за возможности развития аллергической реакции в виде экзантемы. Появление сыпи на аминопеницилины не является IgE-зависимой реакцией, поэтому применение блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов не имеет ни профилактического, ни лечебного эффекта [19].

По мнению ряда авторов до настоящего времени сохраняется эмпирический подход к назначению глюкокортикостероидов больным с ЭБВИ [23]. Глюкокортикостероиды (преднизолон, преднизон (Делтазон, Метикортен, Оразон, Ликвид Пред), Солу Кортеф (гидрокортизон), дексаметазон) рекомендуются больным с тяжелым течением ЭБВИМ, с обструкцией дыхательных путей, неврологическими и гематологическими осложнениями (тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия) [4, 24]. Суточная доза преднизолона составляет 60–80 мг в течение 3–5 дней (реже 7 дней) с последующей быстрой отменой препарата. Одинаковой точки зрения на назначение этим больным глюкокортикостероидов при развитии миокардита, перикардита и поражениях ЦНС нет.

При тяжелом течении ЭБВИМ показана внутривенная дезинтоксикационная терапия, при разрыве селезенки — хирургическое лечение.

Наиболее дискуссионным остается вопрос о назначении противовирусной терапии больным с ЭБВИ. В настоящее время известен большой перечень препаратов, являющихся ингибиторами ВЭБ репликации в культуре клеток [4, 25–27].

По данным E. Gershburg, J. S. Pagano (2005) все современные «кандидаты» для лечения ЭБВИ могут быть разделены на две группы:

I. Подавляющие активность ДНК-полимеразы ВЭБ:

- 1) ациклические аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, пенцикловир, валацикловир, валганцикловир, фамцикловир);
- 2) ациклические аналоги нуклеотидов (цидофовир, адефовир);
- 3) аналоги пирофосфатов (Фоскарнет (фоскавир), фосфоноацетиловая кислота);
- 4) 4-оксо-дигидрохинолины (возможно).

II. Различные соединения, не ингибирующие вирусной ДНК-полимеразы (механизм изучается): марибавир, бета-L-5-урацил йодидоксолан, индолокарбазол.

Однако проведенный метаанализ пяти рандомизированных контролируемых испытаний с участием 339 больных ЭБВИМ, принимавших ацикловир (Зовиракс), показал неэффективность препарата [28, 29].

Одна из возможных причин кроется в цикле развития ВЭБ, в котором ДНК вируса имеет линейную либо циркулярную (эписома) структуру и размножается в ядре клетки хозяина. Активная репликация вируса происходит при продуктивной (литической) стадии инфекционного процесса (ДНК ВЭБ линейной формы). При острой ЭБВИ и активации хронической ЭБВИ происходит цитолитический цикл развития вируса, при котором он запускает экспрессию собственных ранних антигенов и активирует некоторые гены клеток макроорганизма, продукты которых участвуют в репликации ВЭБ. При латентной ЭБВИ ДНК вируса имеет вид эписомы (круговой суперспиральный геном), находящейся в ядре. Циркулярный геном ДНК ВЭБ характерен для CD21+ лимфоцитов, в которых даже при первичном инфицировании вирусом практически не наблюдается литической стадии инфекционного процесса, а ДНК воспроизводится в виде эписомы синхронно с клеточным делением инфицированных клеток. Гибель пораженных ВЭБ В-лимфоцитов связана

не с опосредованным вирусом цитолитом, а с действием цитотоксических лимфоцитов [4].

При назначении противовирусных препаратов при ЭБВИ врач должен помнить, что их клиническая эффективность зависит от правильной трактовки клинических проявлений болезни, стадии инфекционного процесса и цикла развития вируса на этой стадии. Однако не менее важным является и тот факт, что большинство симптомов ЭБВИ связаны не с прямым цитопатическим действием вируса в инфицированных тканях, а с опосредованным иммунопатологическим ответом ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов, циркулирующих в крови и находящихся в клетках пораженных органов. Именно поэтому аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир и др.) и ингибиторы полимеразы (Фоскарнет), подавляющие репликацию ВЭБ и уменьшающие содержание вируса в слюне (но не санирующие ее полностью [4], не оказывают клинического эффекта на тяжесть и продолжительность симптомов ЭБВИМ.

Показаниями для лечения ЭБВИМ противовирусными препаратами являются: тяжелое, осложненное течение болезни, необходимость профилактики ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфопрлиферации у иммунокомпрометированных пациентов, ВЭБ-ассоциированная лейкоплакия. Bannett N.J., Domachowske J. (2010) рекомендуют применять ацикловир (Зовиракс) внутрь в дозе 800 мг внутрь 5 раз в сутки

XXVII сессия ЦНИИГастроэнтерологии
XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России

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

1 - 2 марта 2011 года
Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

XXVII сессия ЦНИИГастроэнтерологии и XI съезд гастроэнтерологов России — «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения» состоятся с 01 по 02 марта 2011 года в городе Москве, в здании Правительства Москвы по адресу: ул. Новый Арбат, 36/9.

Организаторы: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Научное общество гастроэнтерологов России, ЦНИИГастроэнтерологии, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог».

Научная программа: В рамках съезда пройдут пленарные заседания, симпозиумы и круглые столы посвященные проблемам сочетания гастроэнтерологической патологии с поражением других органов и систем, в т.ч.:
- Патология органов пищеварения как фактор риска развития хронических заболеваний иной локализации (других органов и систем) • Диагностики и лечения болезней органов пищеварения при полиморбидности • Системные проявления заболеваний органов пищеварения и печени • Роль микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний органов пищеварения, печени и сердечно-сосудистой системы • Особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных веществ при заболеваниях органов пищеварения и печени • Критерии эффективности медикаментозной и биологической терапии при лечении заболеваний органов пищеварения • Роль доказательной медицины и комплаентности лечения в оценке эффективности проводимого лечения

В рамках Съезда организована выставочная экспозиция, образовательная программа, конкурсы научных работ.

Контактная информация Оргкомитета:
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
Департамента Здравоохранения города Москвы (по вопросам научной программы)
Тел./факс: +7 (495) 304-00-70

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
(организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции, посещение Съезда)
Тел./факс: +7 (495) 797-62-92, +7 (499) 250-25-06; +7 (499) 251-41-50

в течение 10 дней (или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 7–10 дней). При поражении нервной системы предпочтителен внутривенный способ введения препарата в дозе 30 мг/кг/сут 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

По мнению E. Gershburg, J. S. Pagano (2005), если под действием каких-либо факторов (например, иммуномодуляторов, при ВЭБ-ассоциированных злокачественных опухолях — применение лучевой терапии, гемцитабина, доксорубина, аргинина бутирата и др.) удается перевести ДНК ВЭБ из эписомы в активную репликативную форму, т.е. активировать литический цикл вируса, то в этом случае можно ожидать клинический эффект от противовирусной терапии.

В комплексной терапии рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулинов (Гаммар-П, Полигам, Сандоглобулин, Альфаглобин и др.) 400 мг/кг/сут, № 4–5.

В последние годы все чаще для лечения ЭБВИ стали применять рекомбинантные альфа-интерфероны (Интрон А, Роферон-А, Реаферон-ЕС) по 1 млн МЕ в/м в течение 5–7 дней или через день; при хронической активной ЭБВИ — 3 млн МЕ в/м 3 раза в неделю, курс 12–36 недель.

В качестве индуктора интерферона при тяжелом течении ЭБВИ рекомендуется использовать Циклоферон по 250 мг (12,5% 2,0 мл) в/м, 1 раз в сутки, № 10 (первые двое суток ежедневно, затем через день) или по схеме: 250 мг/сут, в/м на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й, 26-й и 29-й день в сочетании с этиотропной терапией. Перорально Циклоферон назначается по 0,6 г/сут, курсовая доза (6–12 г, т.е. 20–40 таблеток).

Медикаментозная коррекция астенического синдрома при хронической ЭБВИ включает назначение адаптогенов, высоких доз витаминов группы В, ноотропных препаратов, антидепрессантов, психостимуляторов, препаратов с прохалинергическим механизмом действия и корректоров клеточного метаболизма [30–32].

Залогом успешного лечения больного с ЭБВИ являются комплексная терапия и строго индивидуальная тактика ведения как в стационаре, так и во время диспансерного наблюдения. ■

Литература

- Li Z. Y., Lou J. G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004. Vol. 42. № 1. P. 20–22.
- Grotto I., Mimouni D., Huerta M., Mimouni M., Cohen D., Robin G., Pitlik S., Green M. S. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults // *Epidemiol Infect.* 2003, August; 131 (1): 683–689.
- Поляков В. Е., Лялина В. Н., Воробьева М. Л. Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей и подростков // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1998. № 6. С. 50–54.
- Gershburg E., Pagano J. S. Epstein-Barr infections: prospects for treatment // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005. Vol. 56. № 2. P. 277–281.
- Nelson textbook of pediatrics, 17-th Edition / [edited by] R. E. Behrman, R. M. Kliegman, H. B. Jenson. 2004. P. 2615–2619.
- Cohen J. I., Kimura H., Nakamura S., Ko Y.-H., Jaffe E. S. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008 // *Ann Oncol*. 2009 September; 20 (9): 1472–1482.
- Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection // *The New Engl. J. of Med.* 2000. V. 343, № 7. P. 481–491.
- Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford. The ins and outs of EBV infection // *Trends in Microbiology*. 2000, 8: 185–189.
- Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна–Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // *Лечащий Врач*. 2007; № 7: С. 36–41.
- Wintrobe's Clinical Hematology. 10 th ed. 1999: 1926–1955.
- Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // *Acta Paediatr*. 1998. Jan; 87 (1): 11–18.
- Pagano J. S. Viruses and lymphomas // *N. Eng. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 2. P. 78–79.
- Lande M. B. et al. Immune complex disease associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis // *Pediatr. Nephrol*. 1998. Vol. 12. № 8. P. 651–653.
- Thracker E. L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // *Ann. Neurol*. 2006. Vol. 59. № 3. P. 499–503.
- Краснов В. В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения. СПб: Н. Новгород, 2003.
- Mark H. Ebell Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis *Fam // Physician*. 2004 Oct. 1; 70 (7): 1279–1287.
- Okano M., Gross G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for Epstein-Barr virus infection in immunocompromised patients // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther*. 2007. Vol. 5. № 3. P. 403–413.
- Dalrymple W. Infectious mononucleosis. Relation of bed rest and activity to prognosis. *Postgrad Med*. 1964; 35: 345–349.
- Кудин А. П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 2. Острая ВЭБ-инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // *Медицинские новости*. 2006; № 8. Т. 1: С. 25–31.
- Vendelbo J. L., Lildholdt T., Bende M., Toft A., Brahe Pedersen C., Danielsson G. P. Infectious mononucleosis treated by an antihistamine: a comparison of the efficacy of ranitidine (Zantac) vs placebo in the treatment of infectious mononucleosis // *Clin Otolaryngol*. 1997; 22: 123–125.
- Бокковой Ф. Г., Лыкова Е. А., Дегтярева В. А. и др. Лечение острых форм инфекционного мононуклеоза у детей в стационаре // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007. № 1. С. 53–56.
- Fota-Markowcka H. et al. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis // *Wiad. Lek*. 2002. Vol. 55. № 3–4. P. 150–157.
- Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study // *J Infect Dis*. 1996; 174: 324–331.
- Roy M., Bailey B., Amre D. K. et al. Dexamethasone for the treatment of sore throat in children with suspected infectious mononucleosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial // *Archiv Pediatric Adolescent Med*. 2004; 158: 250–254.
- Furman P. A., de Miranda P., St. Clair M. H. et al. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells. *Antimicrob // Agents Chemother*. 1981; 20: 518–524.
- St Clair M. H., Furman P. A., Lubbers C. M. et al. Inhibition of cellular alpha and virally induced deoxyribonucleic acid polymerases by the triphosphate of acyclovir // *Antimicrob Agents Chemother*. 1980; 18: 741–745.
- Meerbach A. et al. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication // *Antivir. Chem. Chemother*. 1998. Vol. 9. № 3. P. 275–282.
- Torre D., Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta-analysis // *Scand J Infect Dis*. 1999; 31: 543–547.
- Van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis // *J Infect Dis*. 1991; 164: 788–792.
- Демиденко Т. Д., Ермакова Н. Г. Основы реабилитации неврологических больных. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 304 с.
- Мохорт Т. В. Возможности коррекции и профилактики синдрома хронической усталости // *Медицинские новости*. 2003. № 2. С. 71–78.
- Albrecht F. Chronic fatigue syndrome // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2000. V. 39, № 7. P. 808–809.

Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В

И. А. Московская*, кандидат медицинских наук

Г. Е. Холодняк*, кандидат медицинских наук

Н. В. Рыбакова*

Р. С. Трифонова*, кандидат медицинских наук

В. В. Малиновская**, доктор биологических наук, профессор

*Центр детской гепатологии, Тула

**ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Москва

Ключевые слова: маркеры вируса гепатита С, интерферон альфа-2, Виферон, алгоритм профилактики, перинатальный гепатит.

Всвязи со стабильно высоким уровнем инфицированности женщин фертильного возраста вирусами гепатитов С (HCV) и В (HBV) перинатальный путь передачи приобретает все большее значение. Учитывая отсутствие единого методического подхода, обоснование и внедрение в повседневную практику алгоритма профилактики врожденных вирусных гепатитов становится все более актуальным.

Особенности врожденной гепатитной инфекции (вероятность антенатального инфицирования, угроза тяжелой клинической формы острого и хронического гепатита, раннее формирование фиброза печени, резистентность к противовирусной терапии) требуют мероприятий, направленных на предупреждение передачи возбудителя от матери ребенку и ранней диагностики трансмиссии с целью адекватной терапии [1, 5, 6].

Установлено, что значительное число детей, рожденных матерями-носителями HBV, приобретают хроническую инфекцию, несмотря на активную и пассивную иммунизацию. У 23% таких детей были выявлены мутантные формы HBV с заменой одной или более аминокислот в HBs Ag, чаще в позициях 142–145 [3]. Исследования мутантных форм в эксперименте продемонстрировали их жизнеспособность и патогенность. Следовательно, врожденная инфекция фактически иницируется мутантом HBV, вызывающим иные клинические проявления и исходы.

У детей, рожденных женщинами с HBs Ag и HBe Ag, формирование персистирующей HBs-антигемии документировано в 100%, у рожденных женщинами с HBs Ag и anti-HBe в 10% [2]. Обнаружение у матери HBe Ag служит критерием риска трансмиссии. Учитывая циркуляцию HBe Ag-негативных штаммов, мы исследуем и DNA HBV [6]. Под нашим наблюдением находится 154 ребенка, рожденных женщинами с HBs-антигемией. Из 79 детей, обратившихся впервые в период с 2007 по март 2010 года (все в анамнезе получили вакцину против гепатита В), HBs Ag обнаружен у 6 (7,6%). Ни у одного из этих детей не были обнаружены прививочные антитела anti-HBs. У двух детей в возрасте до одного года диагностирован острый гепатит, затяжное течение, у четырех — хронический гепатит В.

По данным обзоров мировой литературы, единого подхода к диагностике трансмиссии HCV нет, констатируется значимость вирусной нагрузки [4].

Под нашим наблюдением находилось 1007 детей, рожденных женщинами с маркерами вируса гепатита С. У всех детей и матерей исследовали anti-HCV IgG, маркеры вирусов гепатита В, ВИЧ (с целью выявления микст-инфекции), биохимические пробы. У 74% женщин anti-HCV впервые выявлены во время данной беременности. RNA HCV исследована у 822 пар мать–ребенок. По показаниям проводили сонографию органов брюшной полости с определением количественных критериев степени фиброза печени, дуплексное сканирование. Информация о детях и их матерях заносилась в динамическую электронную базу данных, кото-

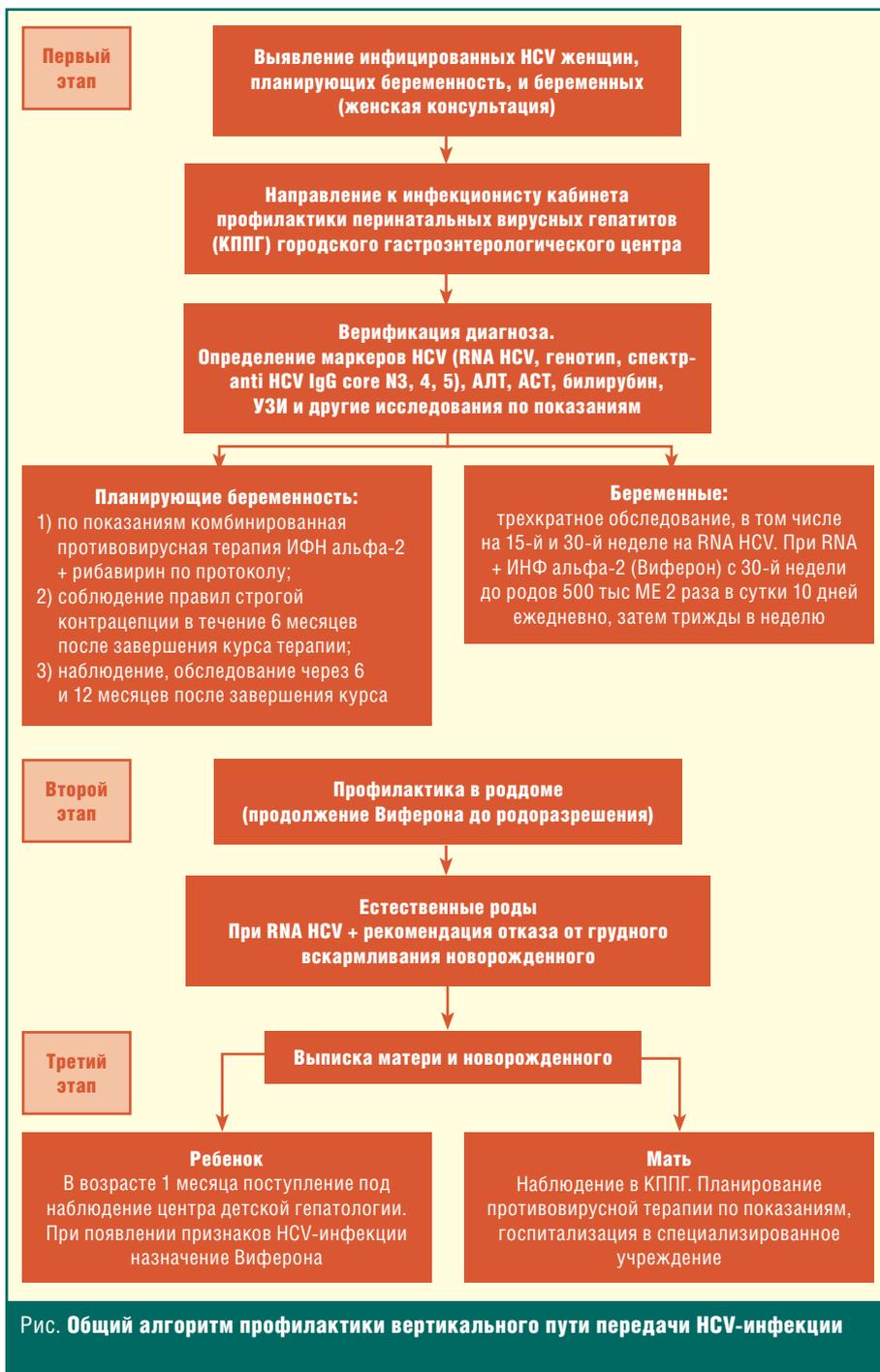
рая дополнялась по мере динамического наблюдения за детьми. Статистическую обработку осуществляли в среде пакета Statistica (StatSoft, USA).

Основанием для верификации диагноза «врожденный гепатит С» служили:

- обнаружение маркеров вируса anti-HCV Ig G и RNA HCV у матери и у ребенка;
- повышение активности трансаминаз и другие биохимические признаки гепатита (диспротеинемия, повышение активности щелочной фосфатазы, др.);
- количественные показатели эхографии и доплерографии сосудов печени и селезенки;
- при необходимости — результаты пункционной биопсии печени.

У 822 пар мать–ребенок исследована RNA HCV. Вертикальная трансмиссия вируса новорожденному с исходом в хронический гепатит С документирована у 40 (5%) детей этой группы. Кроме того, у 98 (12%) была диагностирована «транзиторная вирусемия» или острый гепатит С с исходом в выздоровление и элиминацию маркеров на фоне терапии, включающей интерферон альфа-2 (ИФН) (Виферон, суппозитории ректальные) курсами от 2 до 4 месяцев.

Из 822 матерей RNA HCV обнаружена у 396 (48,2%), генотип 1 в 58% исследований, генотип 3 в 38%, генотип 2 в 3%, два генотипа в 1% случаев. Кроме того, у 56 (6,8%) обнаружены маркеры ВИЧ. Среди матерей, не вошедших в группу проведения алгоритма профилактики врожденных гепатитов (436 человек), RNA HCV обнаружена у 201 (46%). Среди вошедших в группу проведения



алгоритма профилактики (386 человек) RNA HCV выявлена у 195 (51%).

Нами сформулированы факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С со стороны матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка. Статистически значимы: обнаружение у матери во время беременности RNA HCV ($p = 0,041$), генотип 1 ($p < 0,00001$). Для констатации реализации перинатальной передачи у ребенка высоко значимы: обнаружение RNA HCV ($p < 0,00001$), генотип 1 ($p < 0,00000$), повышение в динамике концентрации специфических антител к структурным и неструк-

турным белкам HCV, повышение активности АЛТ и/или АСТ [1, 5].

На основании нашего опыта работы мы предлагаем следующий алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В.

На первом этапе в женской консультации проводится скрининг планирующих беременность и беременных на anti-HCV IgG и HBs Ag, при обнаружении — направление в кабинет профилактики перинатальных гепатитов (КППГ) [5]. Верификация диагноза у беременных при постановке на учет и на 30-й неделе про-

водится на основании результатов определения в динамике маркеров репликации вирусов, биохимических проб, УЗИ. При обнаружении anti-HCV определяется RNA HCV и проводится генотипирование, при HBs-антигемии — выявление DNA HBV, HBe Ag. Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, по показаниям до наступления планируемой беременности проводится противовирусная терапия, что снижает риск инфицирования младенца. Во время лечения и в течение 6 месяцев после проведенной противовирусной терапии женщина должна соблюдать правила строгой контрацепции [7]. Беременным с маркерами репликации вирусов гепатитов 1 раз в 3 месяца или по показаниям проводится биохимический анализ, результаты учитываются в процессе ведения инфекционистом-гепатологом КППГ и гинекологом женской консультации. С 30-й недели назначается интерферон альфа-2 в суппозиториях (Виферон) в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки, вначале 10 дней ежедневно, затем трижды в неделю до родоразрешения.

Второй этап: по нашим данным, по критерию Пирсона ($p = 0,28$), по точному критерию Фишера ($p = 0,48$), коэффициенту Спирмена ($R = -0,07$, $p = 0,28$) влияние кесарева сечения на вероятность вертикальной трансмиссии RNA HCV статистически незначимо, то есть репликативная фаза хронического гепатита С не является провиопоказанием для естественных родов.

Женщинам, у которых во время беременности обнаруживаются маркеры репликации вирусов гепатитов, рекомендован отказ от грудного вскармливания.

Третий этап обеспечивается с момента выписки матери и новорожденного. Ребенок поступает с возраста 1 месяц под наблюдение Центра детской гепатологии, при появлении признаков инфицирования получает противовирусную терапию интерфероном альфа-2 (Виферон, суппозитории ректальные) и терапию по показаниям. Дети, рожденные женщинами с HBs-антигемией, получают вакцинопрофилактику по схеме 0 (при рождении), 1, 2, 12 месяцев с исследованием биохимических проб и HBs Ag в 3, 6 и 13 месяцев, определением концентрации прививочных антител anti-HBs в поствакцинальном скрининге или при нарушениях схемы.

Из числа детей, рожденных женщинами с положительной RNA HCV, не получивших меры профилактики по программе общего алгоритма ($n = 201$), хронический гепатит диагностирован у 39 (19,4%). Из числа детей, рожденных женщинами

положительной RNA HCV и получивших меры профилактики по программе алгоритма (n = 195), хронический гепатит С сформировался у одного (0,5%).

Выводы

- Показатели трансмиссии и реализации инфекции HCV следует учитывать исходя из числа матерей с ХГС в фазе репликации. Среди наших пациентов эта цифра составила 10% (исход в хронический врожденный гепатит С у 40 из 396 новорожденных).
- Мероприятия, обеспечивающие снижение риска передачи HCV и HBV:
 - женщинам, планирующим беременность, — комплексная противовирусная терапия до беременности. В случае репликативной фазы гепатита ИФН — профилактика (Виферон, суппозитории ректальные). Во время беременности и родов избегать использования пренатальных диагностических методик, практиковать отказ от грудного вскармливания;
 - новорожденным — наблюдение в Центре гепатологии, при появлении признаков вертикальной трансмиссии — терапия с применением препарата Виферон, суппозитории ректальные;

индивидуальный график вакцинации, исключение живых вакцин.

- У детей, рожденных женщинами с RNA HCV (n = 396), исходы перинатального контакта были следующими. Из числа пар мать—ребенок, не прошедших через кабинет профилактики врожденных гепатитов и не получавших меры профилактики (n = 201, врожденный хронический гепатит С документирован у 39 (19,4%) детей. Из 195 пар, получивших алгоритм профилактики, хронический гепатит С документирован у одного ребенка (0,5%).
- Использованный нами в повседневной практике общий алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации инфекции вируса гепатита С в клинической форме врожденного хронического гепатита С оказался эффективным и может быть рекомендован для применения службами родовспоможения и детства. ■

Литература

- Московская И. А. Болезни печени у детей. Тула: Гриф, 2007. 536 с.
- Кузин С. Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным

механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 52 с.

- Naijan O. V., Stevens C. E., Taylor P. E., Margolis H. S. Hepatitis B virus (HBV) antibody resistant mutants among mothers and infants with chronic HBV infection. In Viral hepatitis and liver disease. Turin, Edizioni Minerva Medica, 1997, 132–134.
- Latifa T. F., Susan M. King, Eve A. Roberts. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Concise Review // Hepatology. 2001, August. Vol. 34, № 2. P. 223–229.
- Холодняк Г. Е., Павлов Ч. С., Московская И. А. с соавт. Организация работы по профилактике врожденных гепатитов в условиях крупного города / В сб: Высокотехнологичные и инновационные методы диагностики и лечения социально значимых заболеваний в гастроэнтерологии. Ростов-на-Дону, 2009, с. 246–248.
- Рыбакова Н. В., Грачевский В. Н., Чистова Л. В., Михайловская Н. И. Врожденный гепатит В. Там же, с. 238–242.
- Uma adevan, Sunanda Kane. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. Ноябрь-декабрь 2008, том 1, № 6, с. 426–431.

суппозитории мазь и гель
ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ



ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D
ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ПИЕЛОНЕФРИТ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
ДИСБАКТЕРИОЗ
ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ
МЕНИНГИТЫ
КАНДИДОЗ
ГРИПП И ОРВИ

- ВИФЕРОН® вошел в список ЖНВАС*
- ВИФЕРОН® отпускается по фиксированной цене



- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

* жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства

ферон
ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Адрес: 125424 г. Москва, Волоколамское ш., д. 73
Производство: ООО «ФЕРОН» 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, корп. А
тел/факс (495/499) 193-3060, 646-1219 многоканальный
электронная почта: viferon@rol.ru; аdpec web-сайта: http://www.viferon.su
информационный сайт: http://www.interferon.su

Фармакология сверхмалых доз:

практическое применение для лечения и профилактики вирусных инфекций

Ежегодно Всемирная организация здравоохранения сообщает о появлении новых разновидностей вируса гриппа и возбудителей острых респираторных вирусных инфекций. Соответственно, каждый год появляются новые лечебно-профилактические средства, призванные бороться с вирусами. О возможностях использования препаратов, созданных на основе сверхмалых доз для борьбы с инфекциями, шла речь на пресс-конференции, организованной компанией «Материя Медика Холдинг» в конце прошлого года.

Открывая пресс-конференцию, представитель компании «Материя Медика Холдинг», руководитель проектной группы «Педиатрия и инфекционная патология», к.м.н. М.С. Зак отметил, что практически более десятилетия в России применяется принципиально новый класс лекарственных препаратов. За это время пришло серьезное понимание основных процессов, проведено множество исследований, в которых проведена оценка действия этих лекарств, и теперь необходимо донести до представителей практического здравоохранения представления о возможностях применения лекарственных препаратов на основе сверхмалых доз.

Директор НИИ фармакологии СО РАМН, академик РАМН, проф., д.м.н. А.М. Дыгай напомнил собравшимся о состоянии российского фармацевтического рынка — доля оригинальных, инновационных отечественных лекарственных препаратов составляет не более 20%. Руководством нашего государства, которое понимает, что речь идет, по сути, о национальной безопасности страны, предложена программа «Фарм 2020». В соответствии с нею к 2015 г. отечественные импортозамещающие препараты практически на 3/4 должны заменить иностранные лекарства на российском рынке, а также предполагается, что к 2020 г. появится целый ряд новых, инновационных лекарственных препаратов, не имеющих аналогов в мире. При этом наши препараты должны не просто производиться в России и продаваться или назначаться нашим пациентам, но и завоевать мировой рынок.

Ведущие тренды развития фармацевтической науки свидетельствуют о том, что основной акцент в XXI веке будет сделан в том числе и на создании новых лекарственных препаратов

на основе эндогенных регуляторов функций — эндогенных молекул белков, пептидов, гормонов, ферментов и, особенно, антител. Именно в этом Россия занимает ведущие позиции, отметил проф. А.М. Дыгай. Речь идет в первую очередь о создании

препаратов на основе сверхмалых доз антител. «Материя Медика Холдинг» начала работать над их созданием еще в середине 90-х годов, а в 2000 г. появился первый препарат на основе сверхмалых доз антител. Так было положено начало новому направлению в фармакологии — фармакологии сверхмалых доз. За прошедшее время проведено большое количество клинических исследований, опубликовано более 2500 печатных работ как в отечественной, так и в зарубежной литературе, сотрудникам компании «Материя Медика Холдинг» в 2005 и 2006 гг. присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники. Препараты компании в настоящее время запатентованы в странах СНГ и в США.

Среди продуктов компании «Материя Медика Холдинг» особое внимание привлекают препараты Анаферон и Анаферон детский, предназначенные для профилактики и лечения всех видов гриппа и ОРВИ. Опыт их применения составляет около 10 лет, при этом продолжают проводиться клинические исследования в соответствии с международными стандартами. Последние исследования позволили во многом расширить возможности применения препаратов в разных областях медицины и получить новые данные о механизме действия и эффективности. Ключевым является регулирующее действие Анаферона, обеспечивающее адекватный ответ организма на вирусную нагрузку, позволяя сохранить способность сопротивляться инфекции. ■



Опыт применения продуктов клинического питания с целью коррекции нутритивного статуса у детей, больных муковисцидозом

Л. И. Мозжухина, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Кузина, кандидат медицинских наук, доцент

Г. А. Кондратьева

ЯГМА, Ярославль

Ключевые слова: муковисцидоз, массоростовые показатели, функция внешнего дыхания, Пептамен Юниор, полуэлементное питание.

Нутритивный (физический) статус детей при муковисцидозе (МВ) имеет важное клиническое и прогностическое значение. Главными факторами, определяющими его снижение, являются хроническая панкреатическая недостаточность и повышенные энергетические потребности у больных МВ. Отрицательный энергетический баланс у больных МВ возникает, если поступающая в организм пища не покрывает дополнительные энергетические затраты. Недоедание приводит к ослаблению дыхательных мышц, нарушает репарацию дыхательных путей и сопровождается дисфункцией иммунной системы.

Доказано, что нутритивный статус и состояние функции внешнего дыхания взаимосвязаны, поэтому снижение темпов роста или потеря массы тела являются индикатором неблагоприятного течения заболевания. Массоростовые показатели, нутритивный статус и параметры функции внешнего дыхания (ФВД) считаются самыми чувствительными критериями клинического состояния при МВ.

В настоящее время получены данные о том, что истощение — значимый предиктор выживаемости у пациентов с МВ, независимо от состояния функции легких, насыщения крови кислородом и напряжения двуоксида углерода.

В связи с этим актуальным является применение специализированных лечебных смесей и продуктов дополнительного питания у больных МВ для улучшения их нутритивного статуса и обеспечения эффективного контроля над респираторными инфекциями.

Цель исследования. Оценка эффективности специальных продуктов питания в коррекции нутритивного статуса детей с МВ.

Пациенты и методы. Под наблюдением в течение года находилось 26 больных МВ в возрасте от 11 месяцев до 16 лет. Распределение детей по возрасту и полу приведено в табл. 1.

В структуре больных детей преобладают мальчики. В возрастном аспекте наибольший удельный вес приходится на детей старше трех лет. Лишь двое дошкольников посещают детский сад, в школе учатся все дети школьного возраста, обучающихся на дому нет.

В преобладающем большинстве случаев имеет место смешанная форма МВ (25 детей — 96,2%) с тяжелым течением болезни (24 ребенка — 92,3%). Тяжесть заболевания обусловлена не только повреждением органов дыхания и пищеварения, но и заинтересованностью других жизненно важных органов и систем. Сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются у 6 детей с МВ (23,1%), мочевыводящей системы — у 3 (11,5%), нервной системы — у 3 (11,5%). Во всех случаях проведено генетическое тестирова-

Таблица 1

Распределение обследованных детей в зависимости от возраста и пола

Возраст	Девочки	Мальчики	Всего
Грудной возраст (до одного года)	–	1	1
Ранний возраст (с одного года до трех лет)	–	1	1
Дошкольный возраст (с трех до 7 лет)	5	5	10
Младший школьный возраст (с 7 до 11 лет)	1	6	7
Средний школьный возраст (с 11 до 15 лет)	2	3	5
Старший школьный возраст (старше 15 лет)	1	1	2
Всего	9	17	26

ние, при этом наиболее частой мутацией является delF 508 (15 случаев — 57,8%), что согласуется с литературными данными.

Бронхолегочные поражения протекают в форме хронического бронхита (простого — 64,0% и обструктивного — 36,0%), нередко с хронической персистенцией синегнойной палочки (14 детей — 53,9%) и золотистого стафилококка (13 детей — 50,0%). У 19 больных (76,0%) диагностирован хронический риносинусит. У каждого четвертого больного (24,0%) отмечаются симптомы хронической дыхательной недостаточности.

Недостаточность функции поджелудочной железы разной степени выраженности характерна практически для всех пациентов (25 детей — 96,2%). Клинические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подтверждаются данными ультразвукового исследования (УЗИ): диффузные изменения поджелудочной железы (24 ребенка — 96,0%), изменения со стороны печени (22 ребенка — 88,0%), необратимые изменения со стороны желчного пузыря (18 детей — 72,0%), увеличение селезенки (3 детей — 12,0%).

Среди осложнений МВ следует отметить меконияльный илеус в периоде новорожденности (4 случая — 15,4%), цирроз печени (4 случая — 15,4%), сахарный диабет (2 случая — 7,7%), гастроэзофагеальный рефлюкс (2 случая — 7,7%), синдром дистальной интестинальной обструкции (1 случай — 3,9%).

Все это обуславливает отклонения в физическом развитии детей и снижение их нутритивного статуса.

Нормальные показатели антропометрии, согласно местным стандартам физического развития, имеют 12 из 26 (46,1%), дефицит массы I степени — 10 (38,5%), дефицит массы II степени — 4 (15,4%). В поло-

Динамика показателей нутритивного статуса детей с муковисцидозом на фоне приема специализированной смеси Пептамен Юниор (абсолютные значения)

Параметры и их значения		Исходные данные (n = 8)	Контрольные данные (n = 8)
Антропометрия	Нормальные длина и масса тела	4	6
	Дефицит массы I–II степени	3	1
	Низкий рост	1	1
ИМТ	Норма	3	5
	Снижен	4	3
	Низкий	1	0
МРИ	> 95%	4	4
	от 95% до 85%	3	4
	< 85%	1	0
	Средние значения	89,3 ± 2,3%	93,4 ± 2,5%

вине случаев наблюдаются отклонения в показателях длины тела, преимущественно в сторону снижения темпов роста организма. Так, значения длины тела «ниже среднего» зарегистрированы почти у трети больных (8 человек — 30,8%), низкий рост выявлен у 4 детей (15,4%). Высокий рост и значения длины тела «выше среднего» отмечаются лишь у 3 пациентов (11,5%).

Кроме этого, адекватность питания детей оценивали путем расчета антропометрических индексов — индекса Кетле-II (у детей старше двух лет) и массоростового индекса (МРИ).

Индекс Кетле-II, или индекс массы тела (ИМТ), рекомендован ВОЗ для оценки жировой массы и характеристики пищевого статуса (упитанности). ИМТ вычисляется как отношение фактической массы тела (кг) к квадрату фактической длины тела (м): $ИМТ = (масса\ тела\ в\ кг) / (рост\ в\ м^2)$.

Массоростовой индекс (МРИ) — отношение фактической массы тела (кг) к должноствующей массе тела (кг), выраженное в процентах: $МРИ = фактическая\ масса\ (кг) \times 100 / должноствующая\ масса$, соответствующая возрасту и полу.

Для больных МВ нормальным считается МРИ выше 90%, желательнее даже, чтобы он был выше 95%. Назначение дополнительного питания требуется при МРИ от 90% до 85%. При падении показателя ниже 85% рекомендуется зондовое питание.

По нашим данным, нормальные значения ИМТ регистрируются примерно у половины больных (у 13 из 24—54,2%), а значения МРИ > 95% — несколько реже (у 10 из 24—41,7%). Удельный вес низких показателей ИМТ и значений МРИ < 85%, свидетельствующих о неадекватности питания больных МВ, отмечается в 20,8% и 25% случаев соответственно.

У всех детей с низкими значениями МРИ (6 больных) выявлены наиболее тяжелые мутации как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии. Причем у 5 больных этой категории отмечается наличие хронической персистенции синегнойной палочки, а у одного ребенка констатирована хроническая персистенция *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*.

Соматоскопические признаки отклонений в физическом развитии выявлены у подавляющего большинства детей в виде деформации грудной клетки, в т.ч. увеличения переднезадних размеров (15 детей — 57,7%), нарушения осанки (18 детей — 75,0%), уплощения стопы и плосковальгусной установки стоп (5 детей — 19,2%).

Клинические симптомы нарушения нутритивного статуса различной степени выраженности зафиксированы у всех больных МВ, несмотря на нормальные весоростовые параметры почти у половины из них. Отклонения трофических функций организма проявлялись бледностью кожных покровов и слизистых, снижением влажности кожи и наличием ее сухости, нарушением отложения жира со снижением подкожно-жирового слоя и тургора тканей,

мышечной гипотонией. У трети детей, наряду с этим, отмечалось нарушение процессов пищеварения (аппетит, пищевое поведение, толерантность к пище).

Полученные данные послужили основанием для включения в рацион питания больных МВ специализированной смеси Пептамен Юниор на амбулаторном этапе.

Пептамен Юниор — полноценное сбалансированное полуэлементарное питание на основе пептидов (олигопептидов, полученных при гидролизе сывороточных белков) для детей от одного года до 10 лет. Пищевая ценность: в 100 мл продукта 100 ккал, белок — 3 г, жир — 3,85 г, углеводы — 13,8 г. Не содержит лактозу, глютен.

Смесь содержит пептиды, получаемые при гидролизе сывороточных белков. В состав жирового компонента входят эссенциальные жирные кислоты (линолевая и альфа-линоленовая), что позволяет добиться максимального усвоения смеси при хорошей энергетической обеспеченности. В смесях содержатся L-карнитин, необходимый для полноценного усвоения жирных кислот, и таурин — эссенциальная аминокислота для больных, получающих большой объем медикаментозной терапии. Углеводный компонент сформирован смесью мальтодекстринов с различным декстрозным эквивалентом (степенью гидролиза). Соотношение углеводных компонентов обеспечивает низкую осмоляльность (315 мОсм/л) и хорошие органолептические свойства продукта. Смесь имеет сбалансированный витаминно-минеральный состав. Наличие сывороточных протеинов и среднепечочных триглицеридов повышает усвояемость смеси в ЖКТ у больных МВ.

Дополнительное энтеральное питание в виде смеси Пептамен Юниор было назначено 10 больным в возрасте от двух до 10 лет. Смесь принимали на второй завтрак, полдник или на ночь, объем смеси рассчитывался с учетом фактического питания и составлял, в зависимости от возраста, 100–250 мл 2 раза в сутки, с дополнительным назначением креона.

Оценка эффективности реабилитации с коррекцией диеты в течение 6 месяцев проведена у 8 детей, регулярно употреблявших смеси, на основании сопоставления данных двух медицинских осмотров — до приема и после приема специализированных смесей. Анализировались антропометрические параметры и индексы: масса, длина, ИМТ, МРИ, клинические признаки трофической функции организма.

В разработку не вошли двое детей, которые принимали смесь без желания, нерегулярно и не прошли повторное обследование.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что на фоне дополнительного питания в виде смеси Пептамен Юниор наблюдается улучшение параметров физического развития и пищевого статуса больных МВ (табл. 4). Так, по данным антропометрии, удалось нормализовать показатели массы тела у двух детей. На момент обследования дефи-

цит массы I степени, согласно региональным стандартам физического развития, сохраняется лишь у одного пациента. Показатели роста имеют менее выраженную динамику, что связано с коротким периодом наблюдения.

Наряду с этим отмечается повышение индекса Кетле-II, или ИМТ (индекса упитанности), что косвенно свидетельствует об увеличении жировой массы у обследованных детей (табл. 2).

Средние значения МРИ также имеют тенденцию к повышению ($89,3 \pm 2,3\%$ до $93,4 \pm 2,5\%$), что указывает на эффективность использования смеси Пептамен Юниор у больных МВ.

Клинические признаки нормализации нутритивного статуса характеризуются уменьшением сухости кожных покровов (у 5 детей), увеличением толщины подкожно-жирового слоя на животе и груди (у 4 детей), улучшением тургора тканей (у 6 детей), повышением аппетита (у 3 детей).

Побочные эффекты на фоне приема продуктов дополнительного питания не были зарегистрированы. Частота обострений хронического бронхолегочного процесса существенно не изменилась, что обусловлено коротким периодом наблюдения.

Вывод: включение специализированной лечебной смеси Пептамен Юниор в программу реабилитации больных МВ с целью коррекции состава рациона питания оказывает положительное влияние на нутритивный статус: у обследованных детей улучшаются показатели антропометрии, повышаются индексы физического развития (индекс массы тела и массоростовой индекс), нормализуется трофическая функция организма.

Результаты исследования указывают на необходимость продолжения использования продуктов дополнительного питания у детей с МВ на амбулаторном этапе, что позволит объективно оценить взаимосвязь нутритивного статуса с функциональными возможностями основных систем организма и качеством жизни больных. ■

Литература

1. Актуальные вопросы педиатрии: Сборник научных работ к 60-летию ДКБ № 1 и 20-летию кафедры педиатрии ФПКИППСЗ ЯГМА. Ярославль, 2005. 176 с.
2. Ашерова И.К. Клиническая эффективность лечения и диспансерного наблюдения детей с заболеваниями органов дыхания в условиях респираторного центра. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 2002. 24 с.
3. Болезни органов дыхания у детей. Руководство для врачей / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. М.: Медицина, 1987. 496 с.
4. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986. 250 с.
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Проект. Приложение к материалам XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Екатеринбург, 2008.
6. Клинические рекомендации. Педиатрия / Гл. ред. А.А. Баранов. Союз педиатров России. М.: Гэотар-Медиа, 2006, 2007. 256 с.
7. Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых-2009» / Под общей ред. Н.И. Капранова и Н.Ю. Каширской. М.: ЗАО «РИГ МегаПро», 2009. 98 с.
8. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М., 2008. 124 с.
9. Питание пациентов с муковисцидозом: Европейский консенсус. 2007. 46 с.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
11. Ранняя терапия и профилактика поражения легких при муковисцидозе: Европейский консенсус. 2006. 38 с.
12. Сборник статей и тезисов VIII Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Научный редактор Н.И. Капранов. Отв. редактор Н.Ю. Каширская. Ярославль, 2007. 192 с.
13. Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус. 2007. 30 с.
14. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. М.: АCADEMIA. 2006. 303 с.





**ПОМОЩЬ
В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ
КАСКАДА ОСЛОЖНЕНИЙ**



**Доказавшие эффективность
полуэлементные сбалансированные
смеси РЕПТАМЕН®**

**Новый РЕПТАМЕН® AF – больше
белка, калорий, улучшенный
липидный профиль.**

ООО «Нестле Россия»
Contact@ru.nestle.com
Бесплатная горячая линия:
8-800-200-7-200
www.nestlenutrition.ru



ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Реклама. Все товары прошли обязательную гос. регистрацию.

Перспективы терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника

В. Б. Гриневич, доктор медицинских наук, профессор
В. Ю. Голофеевский, доктор медицинских наук, профессор
Е. И. Сас, доктор медицинских наук, профессор
Н. Н. Щербина, кандидат медицинских наук
А. И. Орос

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Ключевые слова: биопсихосоциальное заболевание, рецепторно-двигательная дисфункция, висцеральная гипералгезия, Дицетел, пинаверия бромид, спазмолитик, электрогастроинтестинография.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) как отдельная нозологическая форма в силу своей широкой распространенности и во многом поэтому наибольшей изученности является своего рода «ключом» понимания патогенеза функциональных заболеваний органов пищеварения. СРК определяется как функциональное заболевание кишечника, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула.

Всего в общей популяции около 10–20% взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК, и, по данным подавляющего большинства исследований, женщины страдают ориентировочно в два раза чаще мужчин [1, 8]. Средний возраст пациентов с СРК составляет 25–43 года. Пациентам с первично выставленным диагнозом СРК следует особенно тщательно исключать органические заболевания, и в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. Среди лиц более старшей возрастной категории (60–85 лет) распространенность СРК составляет 10,9% по сравнению с 17% у лиц 30–60 лет.

Симптомы СРК, как правило, сохраняются длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами [1] и практически всегда значимо снижают качество жизни пациентов [1, 3, 6]. Заболевание наносит выраженный финансовый урон обществу как по показателям прямых затрат на медицинское обследование и лечение, так и по показателям непрямых расходов, вследствие необходимости компенсировать длительные периоды вынужденной временной нетрудоспособности пациентов [1, 3, 8].

Согласно современным представлениям СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу всей функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследованиях W.E. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста подтвержден феномен висцеральной гиперчувствительности, которая не распространяется на восприятие соматической боли [11]. Были обнаружены разные виды висцеральной гиперчувствительности, в основе которых лежит как снижение порога восприятия боли, так и более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия, получившее название «аллодиния».

Психологический стресс, определяемый как пусковое звено развития большинства психосоматических заболеваний, следует рассматри-

Таблица 1

Симптомы тревоги при СРК

Жалобы и анамнез:

- немотивированная потеря массы тела;
- ночная симптоматика;
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ;
- начало в пожилом возрасте;
- рак толстой кишки у родственников

Физикальное обследование:

- лихорадка;
- изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия)

Лабораторные показатели:

- кровь в кале;
- лейкоцитоз;
- анемия;
- увеличение СОЭ;
- изменения в биохимии крови

вать не как совокупность исключительно внешних воздействий, а как значимое нарушение гомеостаза организма, при котором осложняется осуществление его интегративных функций, что и приводит к формированию патологического стресса (дистресса).

Третьим фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейроэндокринно-иммунные повреждения, которые формируются в том числе и после инфекционных заболеваний кишечника, приводя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. В основе патогенеза постинфекционного (ПИ) СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки, повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 бета [2, 10], а также увеличение количества клеток хронического воспаления [1, 3, 7] и CD3+-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [2, 7, 8].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от исходных особенностей человека в развитие СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [12].

Таблица 2

Выраженность клинических проявлений СРК		
Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	Основная группа	Группа сравнения
Самочувствие	3,03 ± 0,12	3,2 ± 0,15
Активность	3,08 ± 0,12	3,24 ± 0,16
Боль в животе	3,05 ± 0,16	2,95 ± 0,15
Отрыжка	1,56 ± 0,12	1,35 ± 0,12
Вздутие живота	2,23 ± 0,13	2,3 ± 0,13
Аппетит	3,3 ± 0,13	3,1 ± 0,13
Тошнота	0,69 ± 0,03	0,7 ± 0,04
Чувство горечи во рту	1,27 ± 0,07	1,2 ± 0,06
Стул (количество раз в сутки)	3,12 ± 0,12	3,04 ± 0,14

* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Известно, что диагноз СРК является диагнозом исключения, поэтому при его постановке обязательно исключение так называемых симптомов тревоги (табл. 1), перечень которых в новых рекомендациях также не изменился. Однако необходимо учитывать, что симптомы тревоги порой могут сочетаться с СРК, как, например, при наличии крови в кале при геморрое.

Очень часто СРК сочетается или порой манифестирует так называемыми внекишечными проявлениями, к числу которых относятся: дизурия, раннее насыщение, тошнота, фибромиалгия, диспареуния, боли в пояснице, головная боль.

Изжога, тошнота, головная боль, боль в пояснице, мочеполовые симптомы и др. часто связаны с СРК, но они не могут быть использованы в качестве его диагностики. Эти симптомы серьезно утяжеляют СРК и, по-видимому, связаны с психологическими факторами [1, 5]. У женщин так называемая тазовая боль [4, 9], утяжеляющая симптомы СРК в течение менструаций [3, 9], и диспареуния (боль во время полового акта) или другие гинекологические симптомы могут затенять диагноз. Неправильная трактовка ведущего симптома может привести к госпитализации и хирургическому вмешательству, особенно холецистэктомии, аппендэктомии и гистерэктомии [4, 8]. Своевременное распознавание и правильная оценка дисфункции кишки у больных с «тазовой» или абдоминальной болью могут снизить необоснованные хирургические вмешательства.

Для пациентов, которые имеют типичные симптомы СРК и не имеют симптомов «тревоги», тем не менее рекомендовано дообследование с учетом возраста пациента, продолжительности и тяжести симптомов, психосоциальных факторов и семейного анамнеза желудочно-кишечной патологии. Исследования должны включить лабораторную диагностику кала на скрытую кровь, клинический и биохимический анализы крови, ректороманоскопию, ирригоскопию, а по возможности и фиброколоноскопию, чтобы исключить воспаление, опухоли или другую патологию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В последние годы традиционные диагностические подходы и методы наблюдения больных с синдромом раздраженного кишечника дополнились новой методикой исследования, которая заключается в оценке качества жизни пациентов.

Под качеством жизни понимают интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования человека [2, 3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов» [2, 4]. Другими словами, хорошее состояние здоровья индивидуума и его жизненное благополучие есть отражение удовлетворения его потребностей и его адаптации в физической, психологической и социальной сферах.

ВОЗ была проделана большая исследовательская работа по выработке основополагающих критериев качества жизни человека конца XX века [2, 5]. К ним относятся:

- физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых);
- психологические (положительные эмоции, мышление, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания);
- уровень самостоятельности (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения);
- общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность);
- окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология) [2, 4].

Именно эти критерии лежат в основе современных представлений о качестве жизни, которое следует определять как индивидуальное положение данного индивидуума в жизни общества. Иначе, качество жизни — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [2, 5]. Наиболее распространенным способом измерения качества жизни в медицине является субъективный способ, основанный на восприятии пациентом своего благополучия и предполагающий самооценку. В настоящее время существует более 100 вопросников, измеряющих различные аспекты качества жизни. Часть из них — это обобщенные меры качества жизни, применяемые для оценки состояния здоровья и жизненного благополучия в целом, например, вопросник качества жизни ВОЗ (WHOQoL-100), 36-Item Short-Form (SF-36), EuroQoL Index (EQ-5D), в педиатрии — это Child Health Questionnaire — CHQ, KYNDL, TACQOL, Pediatrics Quality of Life — PedsQL. Другие — это специальные вопросники качества жизни, используемые при определенных группах заболеваний или отдельных нозологических формах. Так, вопросник Irritable Bowel Syndrom Quality of Life (IBSQoL) предназначен для оценки качества жизни взрослых пациентов, страдающих СРК; определения степени тяжести течения, что является важным с точки зрения выбора тактики лечения [2, 5]. При СРК исследование качества жизни имеет особое значение, что обусловлено, прежде всего, отсутствием у данного заболевания количественных морфологических, биохимических и патофизиологических маркеров. Отсюда понятен высокий интерес к показателям качества жизни как ведущим критериям, по позитивной динамике которых можно делать заключение об эффективности различных лечебных подходов и фармакологических препаратов [2–4].

Интересно отметить, что дополнительно выделяемый крайне тяжелый вариант течения данного синдрома не имеет четких отличий от тяжелой степени протекания заболевания, за исключением дополнительного падения эмоционального функционирования пациентов [2, 3, 5].

По данным ряда исследований, при использовании вопросника SF-36 выявлено выраженное в 1,5–2 раза снижение качества жизни у больных с СРК по всем шкалам. Наиболее чувствительными оказались шкалы эмоционального функционирования и жизнеспособности. В этом можно увидеть еще одно доказательство психосоматической природы заболевания. Отсюда становится понятно, что использование различных фармакологических препаратов способно лишь на время облегчить состояние больного, но не разрешить «внутренние» проблемы пациента. Также оценивая качество жизни до и после лечения, можно делать заключение об эффективности различных лечебных подходов [1–4].

Несомненно, в этих условиях важным фактором эффективного лечения является формирование адекватного комплаенса между врачом и пациентом с СРК, основанного на детальном изучении врачом эмоционального мира больного. Обязательным является высокий профессионализм врача в выборе оптимальных средств медикаментозного лечения СРК, базирующийся на знаниях клинической фармакологии и особенностях клинического течения заболевания у конкретного больного. Таким образом, задачей



Рис. 1. Выраженность регрессии клинических проявлений СРК (Δ — дельта, $p < 0,05$)

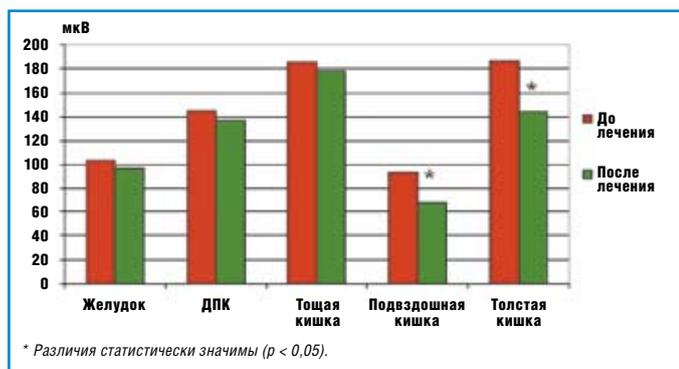


Рис. 2. Динамика тонуса кишечной стенки в основной группе

настоящего сообщения является возможность оптимизации тактики терапевтических мероприятий на основе результатов собственных исследований [2, 5].

На сегодняшний день перспективным направлением в лечении основного патогенетического звена СРК — моторных расстройств на фоне висцеральной гиперчувствительности — является применение селективных блокаторов кальциевых каналов. Представителем новой группы препаратов является Дицетел, действующим веществом которого является пинаверия бромид [2, 3]. Препарат представляет собой спазмолитик миотропного действия, прототип нового класса антагонистов кальция в гастроэнтерологии для лечения нарушений перистальтики кишечника [3, 7, 11]. Препарат избирательно блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, пинаверия бромид проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, с чем связаны его высокая эффективность и отсутствие привыкания [1–3].

Материалы и методы

Всего обследовано 96 больных с СРК-алгической формой, средний возраст $M \pm m = 38,4 \pm 6,2$ года, М/Ж = 31/65. Все обследованные больные были разделены на две однородные группы (76 и 20 пациентов) с идентичными составляющими комплексной терапии. Дополнительно в первой группе с целью купирования болевого синдрома использовался миотропный спазмолитик нового поколения, селективный антагонист кальциевых каналов, пинаверия бромид (Дицетел), который назначался в терапевтических дозировках (50–100 мг) 3 раза в день во время приема пищи. Больные обеих групп были обследованы в условиях стационара с привлечением оптимального спектра клинических, лабораторных и инструментальных исследований:

- общеклинические;

- биохимические (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансаминаза, амилаза, глюкоза, холестерин, триглицериды);
- УЗИ органов брюшной полости;
- электрогастроинтестинография (регистрируется электрическая активность желудка и различных отделов кишечника; автоматически выделяются с помощью спектрального анализа гармонические составляющие, отражающие моторную деятельность желудочно-кишечного тракта);
- оценка выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов проводилась путем самонаблюдения с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность;
- проведение оценки качества жизни по вопроснику SF-36.

Результаты исследования

В клинической картине заболевания в обеих группах превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл в основной группе — $3,05 \pm 0,16$ и $2,95 \pm 0,15$ в группе сравнения по ВАШ) (табл. 2), встречавшийся у 100% больных. Среди диспептических проявлений доминировали вздутие живота и учащение стула (средний балл по ВАШ в основной группе — $2,23 \pm 0,13$ и $3,12 \pm 0,12$, в группе сравнения — $2,3 \pm 0,13$, $3,04 \pm 0,14$ соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота, была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ — $1,27 \pm 0,07$ и $0,69 \pm 0,03$ соответственно в основной группе и $1,2 \pm 0,06$, $0,7 \pm 0,04$ соответственно — в группе сравнения). Все больные данной группы отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

На фоне лечения в группе больных, получавших пинаверия бромид, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение всех показателей ВАШ, в то время как в группе сравнения достоверное увеличение активности и самочувствия зафиксированы на фоне купирования болевого абдоминального синдрома и таких проявлений диспепсического симптома, как чувство горечи во рту (рис. 1).

Эффективность спазмолитической терапии оценивалась по показателям тонуса кишечной стенки (рис. 2). Применение пинаверия бромид приводило к статистически значимому снижению тонуса преимущественно подвздошной кишки и толстой кишки, что обеспечивало увеличение их функционального объема, а также способствовало увеличению площади пищеварения. Необходимо отметить, что такой спазмолитический эффект пинаверия бромид развивался только в нижних отделах ЖКТ, тогда как в желудке и двенадцатиперстной кишке его действие было минимальным.

При этом характерным в ходе суточного мониторинга тонуса толстой кишки явился факт его устойчивого снижения на фоне применения пинаверия бромид, в отличие от сохранявшихся высоких показателей в группе сравнения.

С помощью вопросника SF-36 анализировались изменения качества жизни в обеих группах обследуемых. На фоне достижения ремиссии заболевания в группе больных, получавших пинаверия бромид, по сравнению с больными второй группы достоверно повышалось качество жизни по таким показателям, как:

- 1) PF — Physical Functioning — физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.);
- 2) BP — Bodily pain — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента;

3) GH — General Health — общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья;

4) MH — Mental Health — психическое здоровье, характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Таким образом, прием пинаверия бромида способствовал не только скорейшему купированию болевого абдоминального и диспепсического синдромов, но и закономерной нормализации соматического и психического состояния больного по вопроснику SF-36. Тогда как в группе сравнения достоверно качество жизни повысилось лишь по показателю ВР, что соответствовало купированию болевого абдоминального синдрома на фоне проводимой комплексной терапии СРК.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами были получены данные, подтверждающие тот факт, что для успешного лечения СРК необходимым условием является адекватное купирование проявлений болевого абдоминального синдрома, что становится возможным при применении селективного антагониста кальциевых каналов — пинаверия бромида. Выявлено, что пинаверия бромид обладает не только выраженным спазмолитическим эффектом, но и устойчиво во времени снижает тонус, прежде всего, толстой кишки и при этом является препаратом, способствующим эффективному восстановлению показателей качества жизни пациентов с СРК в целом и особенно при его болевой форме. Подводя итог исследования, можно предполагать, что с учетом позитивного влияния практически на все основные звенья патогенеза СРК (висцеральная гиперчувствительность, повышение тонуса толстой кишки, изменение качества жизни) пинаверия бромид (Дицетел) может быть рекомендован к применению при данном заболевании как препарат выбора. ■

Литература

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2000, т. 2; № 7.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2002, т. 4, № 9.
3. Маев И.В., Черемушкин С.В. Заболевания кишечника. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // Consilium medicum. 2007, т. 09; № 1.
4. Costanza C., Longstreth G., Liu A. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome // Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 395–399.
5. Galligan J.J., Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents 1 // Neurogastroenterol Motil. 2005; 17: 643–653.
6. Keefer L., Sanders K., Sykes M.A., Blanchard E.B., Lackner J.M., Krasner S. Towards a better understanding of anxiety in irritable bowel syndrome: a preliminary look at worry and intolerance of uncertainty // J Cognitive Psychother. 2005; 19: 163–172.
7. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J., Cremonini F., Ferber I., Stephens D. et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders // Gut. 2004; 53: 829–837.
8. Locke G.R., III, Zinsmeister A., Talley N.J., Fett S.L., Melton J. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders // Mayo Clin Proc. 2000; 75: 907–912.
9. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 397–400.
10. Sagami Y., Shimada Y., Tayama J., Nomura T., Satake M., Endo Y. et al. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome // Gut. 2004; 53: 958–964.
11. Whitehead W.E., Delvaux M. Standardization of procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract // Dig Dis Sci. 1994; 42: 223–241.
12. Yeo A., Boyd P., Lumsden S., Saunders T., Handley A., Stubbins M. et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women // Gut. 2004; 53: 1452–1458.



Создай гармонию в кишечнике

- Быстро избавляет от спастической боли при заболеваниях кишечника
- Эффективно устраняет основные симптомы СРК: метеоризм, запор и диарею*
- Оказывает двойное действие: нормализует моторику кишечника и уменьшает висцеральную гиперчувствительность**

* Noel B, Invest Media Intern, 1988, 15: 190-196

** М.Д. Ардатская, Consilium medicum, №8, 2010, стр. 114-120



119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10

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

реклама

Abbott
A Promise for Life

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	01.03–29.03	1 мес
Гастроэнтерология	РГМУ, кафедра пропедевтики детских болезней, Москва	Гастроэнтерологи	14.02–10.06	4 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	15.03–11.05	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	28.02–11.04	2 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей врачебной практики	21.02–17.06	3 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	01.03–26.04	2 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	14.03–09.04	1 мес
Педиатрия	РГМУ, кафедра педиатрии и школьной медицины, Москва	Педиатры	09.03–04.05	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	11.03–06.05	2 мес



РОПЦН

Российское общество
по изучению печени

На правах рекламы

ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

2011

- 16-й Ежегодный конгресс, посвященный актуальным проблемам в гепатологии.
- В программе конгресса доклады ведущих гепатологов России, а так же специалистов из других стран.
- Ждем вас в Москве 21-23 марта 2011 года.
- Подробности на сайте: www.RSLS.ru и по телефону: +7 (495) 663-90-88.

Адрес проведения конгресса: г. Москва, Проспект Мира, д. 119, стр. 55, Всероссийский выставочный центр (ВВЦ), павильон № 55 "Электрификация", метро ВДНХ.

bio баланс

Ежедневное употребление Био Баланс®

-  Улучшает пищеварение
-  Нейтрализует последствия неправильного питания
-  Помогает естественным образом восстановить жизненные силы



Повседневная забота о здоровье!

Пробиотические продукты Био Баланс® содержат уникальные бактерии *LGG*™, эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями, ведь *LGG*™ являются наиболее изученным пробиотиком в мире.

Пробиотики, как и люди, индивидуальны, и по-разному воздействуют на организм человека. *LGG*™ доказано эффективны, а, самое главное, абсолютно безопасны, что подтверждается опытом применения в странах Северной Европы уже не одно десятилетие.

Lactobacillus GG *LGG*™ — товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия



Пирамил®

рамиприл

многогранная защита



Reg. номер: № ЛСР-006064/08

Реклама

Один из самых назначаемых иАПФ в Европе¹

- Эффективен в лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и нефропатии²
- Обладает доказанными органопротективными свойствами.³
- Применяется один раз в сутки

¹ EuroHeart Study

² AIRE-Study Lancet 1993; 342:821-8 AIREX - Study Lancet 1997; 349:1493-7, REIN-Study Lancet 1997; 349: 1857- 63 MITRA PLUS. Am J Cardiol 2002; 90:1045-1049

³ HOPE Study- N Engl J Med 2000; 342:145-53; N Engl J Med 2000; 342:154-60, HOPE TOO. Circulation 2005; 112:1339 -1346 ONTARGET. N Engl J Med 2008; 358:1547-59

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09