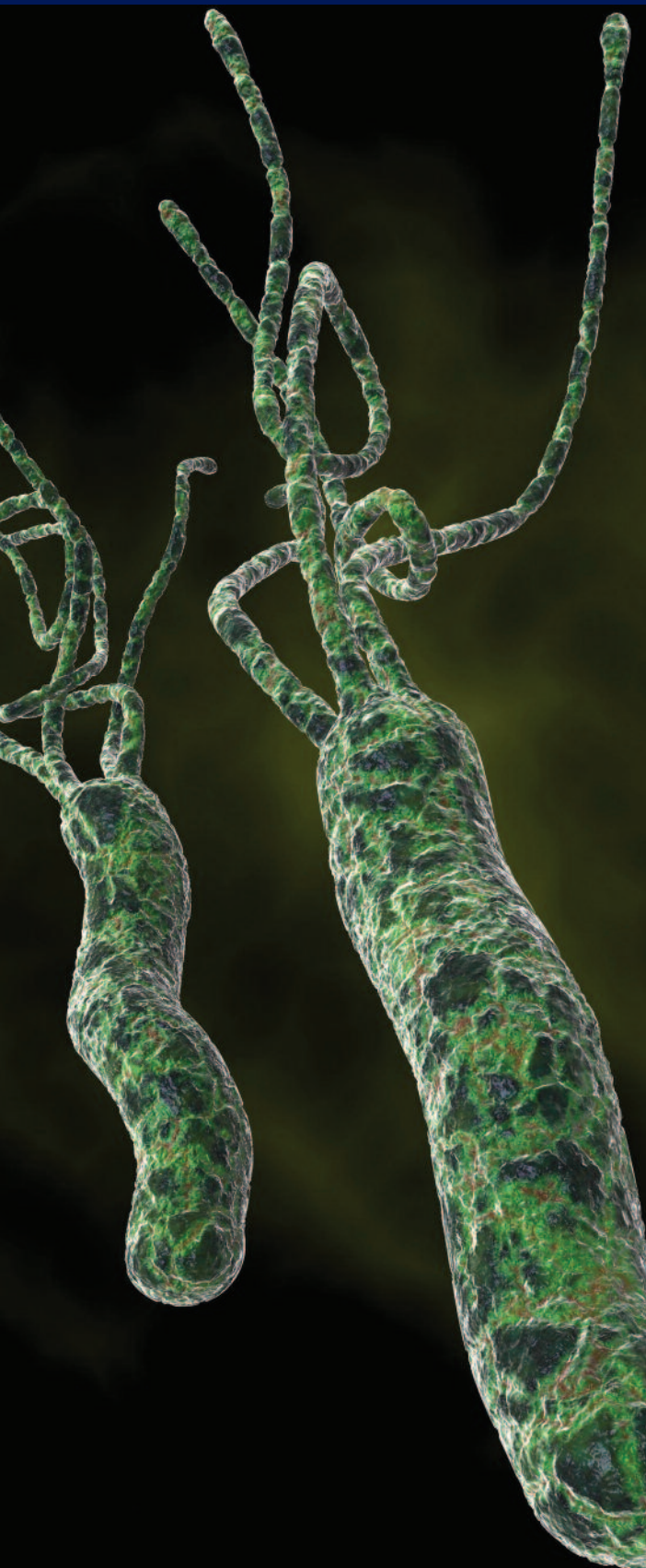


CONSILIUM MEDICUM [ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Эффективная и безопасная фармакотерапия в гастроэнтерологии

- особенности выбора ингибитора протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний
- выбор нестероидного противовоспалительного препарата
- антибиотикоассоциированные диареи
- медикаментозная терапия дивертикулярной болезни толстой кишки

Пребиотики в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Внепищеводные проявления

Синдром раздраженного кишечника: вопросы патогенеза и лечения

Заболевания печени

Метаболический синдром и заболевания органов пищеварения

Регуляция панкреатической секреции

IgG4-ассоциированная болезнь

ХИРУРГИЯ

- Принципы питания больных, перенесших операцию по поводу рака желудка
- Медицинские перчатки

Главный редактор номера:

д-р мед. наук, проф.
И.В. Масв

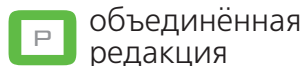
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без размещения
знака информационной продукции.



объединённая
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,
Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Акушерство и гинекология

И.А. Аполихина
И.В. Кузнецова
А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

Аллергология и иммунология

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

Анестезиология и интенсивная терапия

А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Дерматология и венерология

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Т.Е. Морозова
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко
О.В. Воробьева
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
Л.Б. Лихтерман
В.И. Скворцова
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Неотложная помощь

Б.М. Блохин

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомилский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Теппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

Профессиональные болезни

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
М.М. Илькович
Н.П. Княжеская
В.Е. Нонинов
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.А. Шостак

Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Горилловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.П. Кочуков
В.С. Савельев

Эндокринология

Ан.А. Александров
А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Содержание

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии И.В.Маев, Ю.С.Гуленченко, Д.Н.Андреев, А.Н.Казюлин, Д.Т.Дичева	5
Особенности выбора ингибитора протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний в практике клинициста А.Н.Казюлин, А.А.Самсонов, Е.Е.Павлеева	9
Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности Д.И.Трухан	14
Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске М.Ф.Осипенко, Е.А.Бикбулатова, Е.Е.Моисеенко, М.И.Скалинская	19
Медикаментозная терапия неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки С.В.Левченко, Л.Б.Лазебник	21
Выбор антигипертензивного препарата у больного артериальной гипертонией и патологией печени Л.Б.Лазебник, И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева	24

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Пробиотики в эрадикации инфекции <i>Helicobacter pylori</i> Ю.П.Успенский, Н.В.Барышникова	28
--	----

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ. ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? Г.Л.Юренив, А.А.Самсонов, Т.В.Юренива-Тхоржевская, И.В.Маев	33
---	----

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Синдром избыточного роста метаногенной флоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника В.И.Пилипенко, В.А.Исаков	39
Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника И.Д.Лоранская, Ю.А.Козлова	42

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Хронический вирусный гепатит В: диагностика и лечение Т.Е.Полунина	47
Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии Е.В.Голованова	52
Холестатические поражения печени у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (по результатам анализа регистра больных в Новосибирске) Ю.А.Кулыгина, М.Ф.Осипенко, М.И.Скалинская, Е.Ю.Валуйских, И.О.Светлова	60

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Метаболический синдром в практике педиатра и врача общей практики И.Н.Захарова, Л.А.Звенигородская, С.В.Васильева	63
Эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция, морбидное ожирение Л.А.Звенигородская	67
Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал С.С.Вялов	72
Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома Л.Б.Лазебник, Ю.В.Конев	77

РЕГУЛЯЦИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ

Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции Г.Г.Варванина, Л.В.Винокурова, М.А.Агафонов, Е.В.Ткаченко, Е.А.Дубцова	83
--	----

IGG4-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ

Риск злокачественных новообразований при IgG4-ассоциированной болезни Ю.А.Кучерявый, И.В.Маев	86
---	----

ХИРУРГИЯ

ПРИНЦИПЫ ПИТАНИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Принципы питания больных, оперированных по поводу рака желудка А.Л.Хомичук, В.И.Пилипенко, А.К.Шаховская	89
--	----

ИНСТРУМЕНТАРИЙ

Хирургические перчатки	93
-------------------------------	----

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии

И.В.Маев, Ю.С.Гуленченко, Д.Н.Андреев, А.Н.Казюлин, Д.Т.Дичева
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

Согласно современной дефиниции гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется спонтанным, регулярно повторяющимся забросом желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод, что приводит к поражению слизистой оболочки его нижнего отдела. В экономически развитых странах доля населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [1]. Перманентная тенденция к росту распространенности, существенное влияние на качество жизни больных, а также прямые и косвенные экономические затраты здравоохранения определяют высокую актуальность проблемы совершенствования терапии пациентов, страдающих ГЭРБ.

На сегодняшний день антисекреторная терапия по-прежнему является базисной в лечении ГЭРБ. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в купировании симптомов заболевания, заживлении эрозивных повреждений пищевода и предотвращении осложнений. Однако в ряде случаев терапия ИПП оказывается безуспешной, и если при использовании двойной дозы ИПП или их комбинации с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов не удается достичь регрессии симптомов ГЭРБ, можно говорить о рефрактерной форме заболевания [2, 3]. Согласно исследованиям M.Vaezi (2004 г.) и J.Richter (2007 г.) у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной [4, 5]. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой довольно большую группу гетерогенных факторов, к ним относятся прежде всего феномен «ночного кислотного прорыва» и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если тактика лечения первого достаточно хорошо разработана, то с ДГЭР все не так очевидно [6, 7].

Значение ДГЭР

Исследования природы рефрактерности ГЭРБ и в частности ДГЭР проводятся довольно давно. Понятие «щелочной рефлюкс» было предложено еще в 1978 г. С.Pellegrini [8]. Стоит отметить, что щелочной рефлюкс в чистом виде имеет место только у пациентов с резецированным желудком за счет заброса желчи в пищевод и отсутствия соляной кислоты желудочного сока. При наличии желудка и сохраненной кислотопродукции можно говорить лишь о смешанном рефлюксе с преобладанием одного из компонентов [9]. В исследовании S.Attwood и соавт. (1989 г.) были приведены доказательства причинно-следственной связи щелочного рефлюкса с развитием эзофагита, пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода [10]. В 2003 г. G.Tytgat опубликовал результаты собственного наблюдения, согласно которым длительное применение ИПП не приводило к исчезновению цилиндрической метаплазии в слизистой оболочке пищевода, что позволило предположить наличие смешанных кислотно-щелочных (за счет желчи) рефлюксов на фоне нарушения сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта [11].

Встречающиеся в литературе термины «билиарного» и «щелочного» рефлюкса являются синонимами, однако вернее всего отражает суть происходящего патоло-

гического процесса термин ДГЭР. ДГЭР проявляется регургитацией желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, пищевод вплоть до ротовой полости. Стоит отметить, что кислые рефлюксы могут встречаться и в норме, в то время как щелочные рефлюксы всегда являются патологическими. Принято разделение ДГЭР по «высоте» рефлюкса на дуоденогастральные, дуоденогастроэзофагеальные и дуоденогастроэзофаго-оральные [3, 7, 12].

Патогенез

Развитию ДГЭР способствует целый комплекс причин: снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и клиренса пищевода, повреждающие свойства рефлюктата, неспособность слизистой оболочки противостоять повреждающему действию рефлюктата и антродуоденальная дисмоторика [3, 7].

По данным недавно опубликованного исследования Г.С.Джулай и соавт. (2014 г.), при сочетании ГЭРБ и патологии билиарной системы (хронический бескаменный холецистит и желчнокаменная болезнь) имеет место нарушение пропульсивной активности двенадцатиперстной кишки в виде сочетания явлений гастростаза и дискинезии двенадцатиперстной кишки с дискоординацией антродуоденальной и дуоденоэюнальной пропульсии и развитием дуоденогастрального рефлюкса и ДГЭР [13]. Необходимо отметить, что причинно-следственная связь функциональных расстройств пилородуоденальной зоны и билиарного тракта еще нуждается в уточнении.

На сегодняшний день представляется, что важнейшим компонентом поражения слизистой оболочки пищевода при ДГЭР является цитотоксическое действие рефлюктата, в состав которого входят желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и панкреатическая фосфолипаза А) [2, 3, 12, 14]. Роль желчных кислот наиболее изучена, и им отведена ведущая роль в патогенезе повреждающего действия. Так, D.Nehra и соавт. (2003 г.) показали, что суммарная концентрация желчных кислот (в основном холевой, таурохолевой и гликохолевой) у пациентов с эрозивным эзофагитом составляла 124 ммоль/л, а с пищеводом Баррета – более 200 ммоль/л. В контрольной группе здоровых добровольцев этот показатель насчитывал 14 ммоль/л [15].

При смешанном рефлюксе в присутствии кислоты конъюгированные, тригидроксильные желчные кислоты и лизолецитин приобретают особые свойства, усиливается их цитотоксическое действие, что потенцирует разрушающее действие соляной кислоты по отношению к слизистой оболочке пищевода [1, 16]. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном pH. Назначение ИПП приводит к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными, а длительная антисекреторная терапия может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия [1, 2, 12, 16, 17].

Данные механизмы обуславливают более тяжелые проявления эзофагита при ДГЭР, что в свою очередь ведет к повышенному риску развития метаплазии пище-

водного эпителия, пищевода Баррета и как следствие – аденокарциномы [18]. Кроме того, у некоторых пациентов установлена прямая причинно-следственная связь между наличием ДГЭР и катаральным фарингитом [19], а также пароксизмальным ларингоспазмом [20]. Наблюдения J.Galli и соавт. (2002 г.) позволили предположить роль ДГЭР в развитии рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию или операцию Бильрот-2 [21].

Клиническая картина

Мнения о клинических особенностях ДГЭР неоднозначны. Как правило, считается, что при ДГЭР по сравнению с «кислым» рефлюксом пациенты реже предъявляют жалобы на изжогу при более частой и выраженной регургитации. Внепищеводные проявления ГЭРБ имеют зачастую более тяжелое течение и осложненные формы за счет сочетанного влияния как кислоты, так и желчи [2, 17]. При этом отмечено, что ДГЭР зачастую сопутствуют проявления диспепсии. Как правило, это жалобы на боль в эпигастрии, усиливающуюся после еды, тошноту, рвоту желчью [1, 12]. Симптом горечи во рту, который ранее считался типичным признаком билиарной диспепсии, является, по сути, проявлением «высокого» ДГЭР, причем он может наблюдаться и в отсутствие изжоги, что свидетельствует о превалировании щелочного компонента над кислым [1, 16]. При назначении ИПП возможно усиление этой симптоматики.

В ранее упоминавшейся работе Г.С.Джулай и соавт. изучали клинические особенности сочетанного течения ГЭРБ и патологических состояний билиарного тракта. Было установлено, что явления ДГЭР во всех случаях провоцируют изжогу, выступающую основным пищеводным симптомом, которая у 86,7% пациентов сопровождалась отрыжкой и устойчивым горьким привкусом. Эпизоды изжоги, как правило, были более продолжительными, что нередко требовало приема повторных доз антацидных препаратов. Внепищеводные симптомы регистрировались у 38,6% пациентов с ДГЭР, в их структуре 62,5% наблюдений были представлены рефлюксзависимым бронхообструктивным синдромом, в 25% – стойким неприятным запахом изо рта, в 12,5% – ощущением жжения в кончике языка. У всех пациентов имелась комбинация симптомов желудочной, кишечной и билиарной диспепсии разной степени выраженности [13].

Диагностика

Диагностика ДГЭР представляет определенные трудности. Наиболее широко в клинической практике распространена суточная рН-метрия, которая является международным стандартом диагностики ГЭРБ. Однако при определении желчного рефлюкса возможности метода обладают низкой специфичностью. Так, повышение пищеводного рН > 7 нередко может быть обусловлено не забросом дуоденального содержимого, а повышенной продукцией слюны или бикарбонатов железами пищевода [1]. Помимо этого необходимо использовать только стеклянные электроды, соблюдать определенные диетические ограничения, санировать ротовую полость перед исследованием. В случае наличия у пациента осложненной формы ГЭРБ, сформировавшихся стриктур пищевода производится их дилатация во избежание накопления слюны [1, 3].

Исследования, основанные на прямой аспирации содержимого пищевода, достаточно противоречивы и неспецифичны, что обусловлено методическими различиями, разной длительностью процедуры, зависимостью от приема и качества пищи [15].

Фиброоптическая спектрофотометрия (билиметрия) позволяет судить о наличии желчи в пищеводе или желудке посредством определения абсорбционного

спектра билирубина. Метод был зарегистрирован в 1993 г. под названием «Bilitec 2000». Суть исследования заключается в том, что при введении в просвет пищевода фиброоптического зонда световые сигналы отражаются от стенок пищевода и фиксируются оптоэлектронной системой, которая рассчитывает поглощенные излучаемого света на соответствующей длине волны (453 нм). Степень абсорбции прямо пропорциональна концентрации билирубина в просвете органа [1, 22, 23]. В связи с высокой вариабельностью результатов у одного и того же больного в зависимости от количества и состава пищи целесообразно использование стандартизированной диеты, хотя мнения исследователей на этот счет расходятся. Учитывая этот фактор, а также определенные технические трудности при выполнении исследования, данная методика не нашла широкого клинического применения [1]. Ценность билиметрии возрастает при сочетании ее с рН-метрией, что позволяет оценить профиль забрасываемых в пищевод желчных кислот и его корреляцию с уровнем рН [22].

Достаточно широко используется динамическая билисцинтиграфия с меченым мекрофенином (Бромезида^{99mTc}). Метод позволяет исследовать и измерить рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок. Как правило, данный параметр оценивается при оценке функционального состояния гепатобилиарной системы, концентрационной и двигательной функции желчного пузыря и не используется отдельно для оценки ДГЭР [24].

«Золотым стандартом» исследования неких гастроэзофагеальных рефлюксов является импедансометрия пищевода. Методика основана на измерении импедансов между несколькими электродами, расположенными на специальном зонде, вводимом в пищевод пациента. В настоящее время импедансометрия пищевода обычно выполняется в комплексе с рН-метрией (импеданс-рН-метрия), для чего используются рН-электроды, расположенные на этом же зонде. Метод пищеводной импедансометрии известен давно, первые работы были выполнены J.Silny еще в 1990 г., однако широкое распространение в нашей стране он получил относительно недавно [25, 27]. За этот период были не только подтверждены данные о том, что симптомы ГЭРБ могут вызываться как кислым содержимым желудка, так и забросом в пищевод дуоденального содержимого; также выявлена связь клинических проявлений ГЭРБ с прохождением через пищевод газовых болюсов из желудка. До появления импедансометрии пищевода достоверное обнаружение неких рефлюксов, не говоря уже о газовых болюсах, было фактически невозможно [26, 27].

Терапия

Понимание характера рефлюктата и патогенетических механизмов ДГЭР принципиально важно для правильного подбора лечения и обуславливает устойчивую мировую тенденцию к индивидуализации терапии ГЭРБ на основе стандартизированных схем лечения. Для профилактики и лечения ДГЭР необходимы нормализация антродуоденальной моторики, функции желчевыводящей системы и антисекреторная терапия (кроме случаев гастрэктомии или ахилии). С этой целью в мировой практике используются ИПП, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), антациды, холестирамин, сукральфат и прокинетики [16, 28–30].

Если необходимость назначения ИПП для клиницистов достаточно очевидна, то применение других препаратов нередко вызывает непонимание. Стоит остановиться на этом подробнее.

Применение УДХК (Урсосан) обусловлено ее холеретическим, холелитическим и цитопротективным

эффектом. Под действием урсотерапии происходит конкурентное замещение в общем пуле желчных кислот токсичных гидрофобных желчных кислот на гидрофильную УДХК, что значительно снижает индуцированный гидрофобными желчными кислотами апоптоз эпителиоцитов. Так при курсовом приеме УДХК в общем пуле желчных кислот доля УДХК увеличивается с 5 до 60%. Помимо этого УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник, а также встраивается в фосфолипидный слой клеточных мембран, делая их более устойчивыми по отношению к повреждающим факторам. За счет этих эффектов УДХК снижается повреждающее действие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода [31, 32]. Кроме того, под влиянием УДХК снижается литогенность желчи, что приводит к улучшению ее эвакуации из желчного пузыря. Тем самым нормализуется моторно-эвакуаторная функция желчевыводящей системы, что тесно связано с работой антродуоденальной зоны [16, 30–33].

Таким образом, УДХК можно назвать препаратом выбора, который отвечает принципам многоцелевой патогенетической терапии ДГЭР, обеспечивая цитопротективный, холеретический и холелитический эффекты, а также обладая высоким уровнем безопасности при длительном приеме. При лечении ДГЭР целесообразно назначать УДХК в суточной дозе 500 мг, по одной капсуле перед завтраком и обедом, что будет способствовать опорожнению желчного пузыря в ответ на естественные пищевые стимуляторы и обеспечит качественное участие желчи в процессе пищеварения. Тем самым будет предотвращаться выделение желчи в межпищеварительный период, что уменьшает риск возникновения ДГЭР [16].

Антацидные препараты помимо антисекреторной активности обладают адсорбирующим и обволакивающим действием. При ДГЭР антациды назначаются не столько с целью нейтрализации свободной соляной кислоты желудочного содержимого, сколько для адсорбции желчных кислот и повышения устойчивости слизистой оболочки пищевода к воздействию агрессивных компонентов рефлюктата [30, 34, 35]. Преимущество этой группы препаратов состоит в быстром достижении положительного клинического эффекта, а существование разных лекарственных форм антацидов (гель, суспензия, таблетки, жевательные таблетки) позволяет повысить приверженность пациентов лечению [3, 16].

Сукральфат относится к гастропротективным средствам благода-

ря своему свойству формировать защитную пленку, повышать синтез простагландинов, снижать активность пепсина и связывать соли желчных кислот. Необходимо помнить, что действие препарата зависит от pH среды. Сукральфат, попадая в кислую среду, растворяется и образует клейкую полимерную пастообразную массу, обладающую щелочными свойствами, которая прочно связывается белками экссудата (альбумином, фибриногеном) слизистой оболочки. При этом с неизменной слизистой он практически не взаимодействует. Образованная пленка защищает пораженные участки слизистой от влияния агрессивных факторов (желчь, пепсин, соляная кислота) в течение 6 ч [30].

Холестирамин относится к группе секвестрантов желчных кислот, обладает комплексообразующим действием и свойствами адсорбента. Он препятствует всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике, связывая их с образованием комплексов, выводящихся с каловыми массами. Стоит отметить, что в настоящее время в России отсутствуют допущенные к применению лекарственные средства, содержащие холестирамин, а широкому применению препарата в мировой клинической практике препятствуют большое количество побочных эффектов и наличие альтернативных адсорбирующих средств с лучшим профилем безопасности [36].

Применение прокинетики в терапии ДГЭР обусловлено их воздействием на антродуоденальную координацию и уменьшением частоты спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. На сегодняшний день в качестве прокинетики используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид. Клиницисты все чаще отдают предпочтение последнему препарату в силу его эффективности (за счет двойного механизма действия) и хорошей переносимости [16, 29, 30]. Итоприда гидрохлорид (Итомед®) в отличие от метоклопрамида и домперидона активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации. Препарат метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P-450 [33, 37, 38]. Это особенно актуально, учитывая необходимость назначения сразу нескольких препаратов при лечении рефрактерной ГЭРБ и ДГЭР [37]. Итоприда гидрохлорид при ГЭРБ рекомендовано назначать по 50 мг 3 раза в сутки, за 30 мин до приема пищи [37, 39].

Заключение

Таким образом, несмотря на целый ряд применяемых лекарственных препаратов и успехи в понимании многокомпонентного патогенеза заболевания, лечение ГЭРБ и, в частности, ДГЭР до сих пор остается непростой задачей. Комплексный подход позволяет повысить эффективность терапии, снизить риск развития осложнений, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных. Для этого стандартные схемы лечения дополняют препаратами, влияющими на разные звенья патогенеза. При ДГЭР это прежде всего препараты УДХК. Обладая цитопротективными, холергическими и холелитическими эффектами, УДХК уменьшает повреждающее действие рефлюксата на слизистую оболочку пищевода. Патогенетически обоснованной является комбинация УДХК (Урсосан) с прокинетиками (Итомед®), способствующая нормализации нарушенной моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта и улучшению антродуоденальной координации.

Литература

1. Буеверов А.О., Латина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека*. 2006; 1: 22–7.
2. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Палушкина М.Г. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии. *Мед. альманах*. 2012; 1: 29–34.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Cons. Med*. 2013; 8: 30–4.
4. Vaezi MF. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (6): 981–8.
5. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol News* 2007; 12: 11–3.
6. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (39): 6529–35.
7. Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol* 2012; 49 (4): 296–301.
8. Pellegrini CA, DeMeester TR, Wernly JA et al. Alkaline gastroesophageal reflux. *Am J Surg*. 1978; 135 (2): 177–84.
9. Tinazzi S, Valesi MG, Ferrari R. Alkaline reflux after gastric resection using the Billroth II method. *Chir Ital* 1983; 35 (6): 843–50.
10. Attwood SA, DeMeester TR, Bremner CG et al. Alkaline gastroesophageal reflux: Implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery* 1989; 106: 764–70.
11. Tytgat G.N.J. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: *Barrett's esophagus*. John Libbey Eurotext 2003; 1: 73–7.
12. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии. *Здоровье Украины*. 2006; 3: 25–6.
13. Джулай Г.С., Секарева Е.В., Червинец В.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастроэзофагеальной зоны. *Терапевт. арх*. 2014; 2: 17–22.
14. Dixon M, Neville P, Mapsone N et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux. *Gut* 2001; 49: 359–63.
15. Nebra D. Composition of the refluxate. In: *Barrett's esophagus*. John Libbey Eurotext 2003; 1: 18–22.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012; 4: 18–22.
17. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett' esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699–704.
18. Gutcow CA, Schroder W, Holscher AH. Barrett's esophagus: what is the poison – alkaline, biliary or acidic reflux? *Dis Esophagus* 2002; 15: 5–9.
19. Poelmans J, Feeustra L, Tack J. The role of DGER in unexplained excessive throat phlegm. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 824–32.
20. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: atypical but underrecognised supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1868–74.
21. Galli J, Cammarota G, Galo L et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 1861–65.
22. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1031.
23. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000: an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994; 267: G1050.
24. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Практическое руководство. Под ред. Ю.Б.Лилиманова, В.И.Черновна. Томск: STT, 2004.
25. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151–62.
26. Гриневиц В.Б. Мониторинг pH, желчи и импедансмониторинг в диагностике ГЭРБ. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2004; 6: 119–21.
27. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *РЖГТК*. 2013; 2: 4–16.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Мед. вестн. МВД*. 2013; 3: 9–14.
29. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Cons. Med. Гастроэнтерология*. 2013; 2: 9–14.
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мир фармации и медицины*. 2013; 4: 15–6.
31. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Cons. Med*. 2008; 6: 460–3.
32. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50 (9): 1721–34.
33. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Дифференцированная тактика лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В сб.: *Актуальные проблемы гастроэнтерологии*. М.: ГИТ МВД России, 2012; с. 71–9.
34. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013; 2: 65–72.
35. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 2: 15–24.
36. Mabrut JY, Collard JM, Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux. *J Chir (Paris)* 2006; 143 (6): 355–65.
37. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Терапевтическая роль прокинетических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед. совет*. 2014; 4: 66–70.
38. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGLIP-1) study. *J Indian Med Assoc* 2005; 103 (10): 559–60.
39. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8 (6): 690–6.



Особенности выбора ингибитора протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний в практике клинициста

А.Н.Казюлин, А.А.Самсонов, Е.Е.Павлеева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

К кислотозависимым заболеваниям относят функциональные и органические заболевания органов пищеварения, в патогенезе которых важнейшую роль играет уровень кислотообразования в желудке. Соответственно, эффективное лечение этих заболеваний возможно лишь при значительном и длительном снижении кислотности желудочного сока.

При приеме антацидов для необходимого уровня нейтрализации HCL необходим их прием с интервалом в 2–3 ч. Быстродействующие антациды при взаимодействии с соляной кислотой образуют углекислоту, что вследствие растяжения желудка и повышения в нем давления увеличивает опасность регургитации и аспирации желудочного содержимого с возможным развитием синдрома острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома, а также может быть причиной вторичного увеличения выделения соляной кислоты. Наряду с этим все антациды не имеют антипепсиновой активности, не снижают секрецию соляной кислоты, следовательно, не эффективны для профилактики и купирования кровотечений из стресс-язв и эрозий. Неприемлем их одновременный пероральный прием с другими препаратами из-за нарушения всасывания этих лекарственных средств [1].

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1]. Кроме того, H₂-блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения стойкого эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась их значительная концентрация. Препараты блокируют только гистаминовый путь активации секреции, оставляя альтернативно способными к активации холиновые, гастринные и другие рецепторы. Однако терапия блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов нередко была ассоциирована с побочными действиями этих лекарств, что ограничивало их применение. После применения H₂-блокаторов отмечается «рикошетная вспышка» секреции, что может привести к рецидиву заболевания. При применении данных препаратов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности и требует увеличения дозы с повышением риска побочных эффектов [1, 2].

У 7% госпитализированных больных при назначении H₂-блокаторов отмечаются беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы [1]. Применение блокаторов H₂-рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффекту, нарушениям ритма и проводимости, вызывать лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гипоплазию, аплазию костного мозга.

Характеристика ИПП

Наиболее эффективными и безопасными ингибиторами секреции в настоящее время считаются ИПП, которые обеспечивают оптимальный уровень снижения секреции (рН>4,0) и длительное сохранение достигнутого эффекта и вызывают наименьшее число нежелательных побочных явлений. Первый ИПП – омепразол – был зарегистрирован в 1988 г. в Европе под торговым названием Лосек® («АстраЗенека», Швеция). Уже в 1996 г. Лосек® стал самым продаваемым фармацевтическим товаром в мире. При этом, несмотря на более чем 20-летнюю историю, он до сегодняшнего дня остается одним из самых востребованных лекарственных средств [1–4].

По своей химической структуре ИПП относятся к классу бензимидазолов, отличающихся друг от друга радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Особенностью всех ИПП является то, что активной форма этих соединений – сульфенамид, являясь катионом, не проходит через клеточные мембраны, остается внутри канальцев и не оказывает побочных эффектов. Скорость активации и эффективность применения ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы зависит от рН среды и значения константы диссоциации (рК) для каждого препарата. Оптимальным для всех видов ИПП является уровень рН от 1,0 до 2,0.

ИПП – самые мощные на сегодняшний день блокаторы желудочной секреции, причем ввиду необратимости взаимодействия с ферментами эффект сохраняется в течение нескольких дней. Антисекреторное действие ингибиторов H⁺/K⁺-АТФазы определяется количеством ингибитора, накопившегося в канальцах париетальной клетки, и периодом полужизни протонной помпы. Для того чтобы клетка снова начала продуцировать HCl, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Обычно половина помп обновляется у человека за 30–48 ч [1–5].

Таким образом, ИПП обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции. Длительность действия разных ИПП при использовании равных доз у пациентов с уровнем интрагастральной рН менее 2,0 практически одинакова. Повышение дозы ИПП приводит к увеличению его концентрации и усилению антисекреторного эффекта. Следует отметить несоответствие временных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики. Максимальная антисекреторная активность лекарственного вещества отмечается тогда, когда его уже нет в плазме. ИПП присущ феномен функциональной кумуляции (в силу необратимости ингибирования протонной помпы идет накопление эффекта, а не препарата). После отмены ИПП восстановление продукции HCl происходит на 4–5-й день в результате ресинтеза помп. Важно отметить отсутствие феномена «рикошета» после отмены лекарственных средств этой группы [5].

Поскольку для образования действующей формы ИПП необходима кислая среда, оптимальная эффективность достигается при приеме препаратов за 30 мин до еды, чтобы ко времени максимальной активизации всех помп в париетальных клетках (после приема пищи) ингибитор уже присутствовал в крови. Метаболизм ИПП происходит в печени при участии двух изоформ цитохрома P-450 – CYP2C19 и CYP3A4, которые обеспечивают окисление SN_3 -группы пиридинового цикла, атома серы молекулы омепразола и его аналогов до гидроксисульфонов. Метаболиты выводятся из организма главным образом почками и в меньшей степени – кишечником [5].

Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более. Примерно столько времени требуется париетальной клетке на синтез и интеграцию в мембрану новых молекул протонной помпы. Показано, что однократный прием ИПП в средней терапевтической дозе приводит к угнетению желудочной кислотопродукции на 80–98%, что существенно больше по сравнению с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов [2, 4]. Помимо высокой эффективности, ИПП являются препаратами с хорошим профилем безопасности. Побочные явления при применении ИПП встречаются редко. Так, по данным литературы, при коротких курсах терапии возможны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как повышенная утомляемость (2%), головная боль (2–3%), головокружение (1%), и со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (диарея – 2% больных или запоры – 1%). Однако в клинической практике это, как правило, единичные случаи [2–4].

Вместе с тем в ответ на прием большинства данных средств при длительном их применении развивается умеренная гипергастринемия с некоторым увеличением количества энтерохромаффиноподобных (ECL)-клеток, что обусловлено реакцией G-клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в ответ на повышение pH в антральном отделе желудка. В то же время длительное применение ИПП не оказывает клинически значимого влияния на структуру слизистой оболочки желудка и, по заключению Комитета по лекарственным препаратам в гастроэнтерологии (Food and Drug Administration – FDA, США), «...нет достоверного увеличения риска развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии или аденокарциномы желудка при длительном применении ИПП» [5].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых в мире в настоящее время ИПП является омепразол. Эффективность лечения омепразолом кислотозависимой патологии ЖКТ подтверждена результа-

тами многочисленных рандомизированных исследований с участием более 50 тыс. пациентов с разными заболеваниями. Омепразол сменил ранитидин (блокатор H_2 -рецепторов гистамина) в качестве «золотого стандарта» лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ (рис. 1) [2, 5].

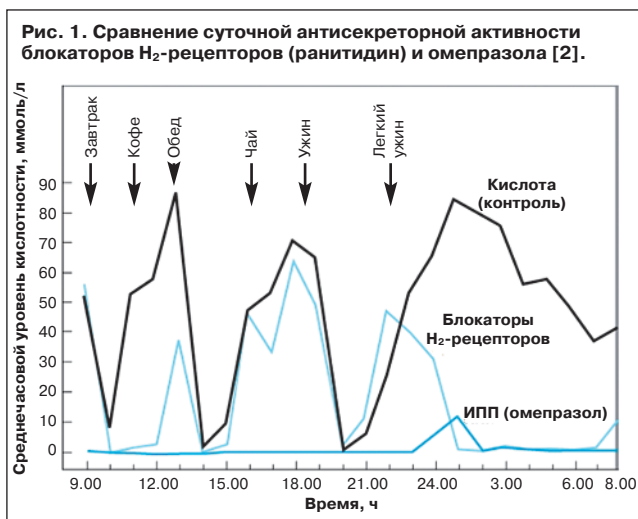
При сравнении эффективности их терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и омепразолом выявлено явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки (даже у больных с гастринемией). Одновременно омепразол значительно усиливал антихеликобактерный эффект антибактериальных средств, входящих в эрадикационные схемы лечения. Биодоступность омепразола составляет 40–60%, связывание с белками плазмы – 95%, максимальная концентрация омепразола в плазме достигается через 1–3 ч после приема, а период полужизни равен 0,7 ч. В стандартных схемах лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки омепразол назначают по 40 мг/сут в 2 приема (утро и вечер). При использовании данной дозы препарата в течение 4 нед частота рубцевания язвенного дефекта луковицы двенадцатиперстной кишки составляет около 97%, а язвы желудка – 80–83%. Необходимо отметить, что опыт непрерывного применения омепразола в течение 10 и более лет у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показал, что никакими значимыми изменениями слизистой оболочки желудка за этот период времени не развивается [5].

Оригинальные препараты и генерики: проблемы выбора

Соответственно, к настоящему моменту в России до 90% всех реализованных ИПП составляет омепразол. Омепразол сегодня – молекула №3 по востребованности среди рецептурных препаратов [системные препараты для орального применения (IMS Health Russia)]. Это во многом объясняется ценовой доступностью многочисленных генериков омепразола. Стоит отметить, что обычно оригинальные препараты стоят дороже и производятся крупными фармацевтическими компаниями, хотя на российском фармакологическом рынке часто встречаются не только генерики, которые дороже оригинальных препаратов, но и генерики, которые появились на отечественном рынке раньше оригиналов и тоже выпускаются достаточно известными производителями [6].

Для понимания сути проблемы необходимы четкие терминологические понятия. Так, на фармацевтическом рынке присутствуют два вида препаратов – оригинальные и воспроизведенные. Согласно статье 4 Федерального закона №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определены понятия оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата [7]:

- Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, защищенное патентом на срок до 20 лет. В документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) применяется термин «innovator pharmaceutical product» – это продукт, впервые разрешенный к применению на основе документа о его качестве, безопасности и эффективности. В литературе наиболее часто употребляются термины «оригинальный» препарат или «брендированный» (англ. – innovator product, branded product) [6, 8–12].
- Воспроизведенное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее такую же фарма-



цевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства. В отношении данных препаратов применяются термины «генерик» или «дженерик» (англ. – generic product), что в дословном переводе с английского означает «непатентованный». ВОЗ, ввиду разной трактовки термина «генерик» в разных странах, рекомендует использовать термин «мультиисточниковые лекарственные препараты» (англ. – multi-source pharmaceutical products) – фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые могут быть или не быть терапевтически эквивалентными. Термин «генерик» возник в 1970-е годы, когда считалось, что препараты-аналоги надо называть родовым «генерическим» именем, в то время как оригинальные препараты имели свое торговое название, для того чтобы отличать оригинальный препарат от препаратов-аналогов. Сейчас это правило не соблюдается, и большинство генериков имеют свое собственное название, что затрудняет их отличие от оригинальных средств [8, 9, 12]. Генерик может отличаться от оригинального препарата по составу вспомогательных веществ и должен размещаться на рынке после окончания срока действия патентной защиты оригинального препарата.

Необходимо подчеркнуть, что более низкая стоимость генериков обусловлена отсутствием необходимости проведения трех этапов клинических исследований, обязательных при регистрации оригинального препарата. В ряде случаев не проводятся рандомизиро-

ванные клинические исследования; сравнительные клинические исследования с оригиналом; изучение профиля безопасности; многолетние исследования отдаленных последствий терапии. Перед регистрацией генериков проводится только исследование биоэквивалентности [6].

Соответственно, 80% стоимости оригинального лекарственного средства составляет стоимость исследований эффективности и безопасности, а 20% – стоимость его синтеза. В то же время 50% себестоимости генерика составляет стоимость действующего вещества, 50% – расходы на рекламу и продвижение препарата. Для того чтобы снизить стоимость лекарственных средств, ряд фармацевтических компаний либо изменяют методы синтеза, либо приобретают наиболее дешевые действующие вещества. Генерики могут отличаться от оригинальных препаратов по технологии производства и степени очистки. Соответственно, генерики далеко не всегда обладают должной биологической, фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату в силу использования некачественных субстанций и вспомогательных веществ, а также малой доступности ряда стран-производителей для контроля в сфере фармацевтической продукции (Индия, Китай, Пакистан и др.), причем поставка субстанций в ряде случаев проходит через большое число посредников, сведения о месте производства не публикуются, и готовый продукт рекламируется как произведенный в высокоразвитой стране [2–4, 9].

К сожалению, в нашей стране нет единого реестра, в котором бы сравнивалась эффективность оригинального препарата и его генериков. В связи с этим в настоящее время практикующий врач нередко сталкива-

ется с проблемой недостаточной эффективности генерических препаратов. Так, сегодня в стране 1/3 платных рецептов на препараты омепразола выписывается по международному непатентованному названию. Это ведет к тому, что пациент либо полагается на первое предложение аптеки по поводу препарата, либо выбирает сам по каким-то одному ему понятным критериям из омепразолов разной цены и качества от более чем 20 производителей [2–4, 9].

Данная ситуация является не только медицинской, но и социальной проблемой. В России на долю генериков приходится абсолютное большинство препаратов. Так, в Государственном реестре лекарственных средств [13] в 2010 г. было зарегистрировано 19 347 наименований, из них оригинальные препараты составили всего 7,5% (1451), генерики – 92,5% (17 896 наименований) [8, 14]. В то же время по результатам общенационального исследования потребителей HealthIndex [15], проведенного в IV квартале 2012 г. среди 6605 потребителей старше 16 лет в 47 городах России установлено, что 63% из них не знают, чем отличаются оригинальные лекарственные препараты от воспроизведенных, 13% считают, что различия между ними нет, так как у этих препаратов одинаковое действующее вещество, 19% отметили, что оригинальные препараты дороже, 11% – что они чаще являются импортными. Только каждый 10-й потребитель считал, что оригинальные препараты эффективнее генериков, 27% отдавали предпочтение препаратам отечественного производства, 23% – импортного, 28% считали, что страна происхождения не влияет на выбор препарата, а 22% затруднились с ответом, что может свидетельствовать о несущественном значении для этих лиц этого фактора при покупке препарата [8].

К сожалению, ряд врачей и фармацевтов не имеют четкого представления о различиях между инновационными и генерическими лекарственными препаратами. Имеются данные исследований, свидетельствующие, что о существовании оригиналов и генериков и разнице между ними осведомлены примерно 20% пациентов, более 50% врачей и около 75% фармацевтов/провизоров [6]. Примером этой ситуации может являться социологическое исследование, проведенное ЦМИ «Фармэксперт» в 2008 г., в котором приняли участие 670 врачей (терапевтов и кардиологов) и 150 провизоров в Москве и Иркутске [16]. В результате опроса было установлено, что 83% работников аптек и 78% врачей не смогли объяснить понятие «небрендированный генерик», а синонимом термина «инновационный препарат» около 1/3 опрошенных посчитали «новый препарат». Из предложенных вариантов наибольшее предпочтение было отдано такой характеристике инновационного лекарственного средства: «Это самые современные препараты, которые обеспечивают максимальный терапевтический эффект» (80% врачей и 65% провизоров). Большинство врачей (69%) предпочли использовать инновационные препараты в своей практике, объясняя, что это «препараты нового поколения», «они наиболее эффективны и безопасны». В реальной практике 60% кардиологов и 55% терапевтов выписывают инновационные лекарственные средства, 40 и 45% – генерики из-за высокой стоимости, недоступности и отсутствия опыта применения инновационных лекарственных средств. Среди провизоров 52% отдали предпочтение инновационным средствам («максимальная эффективность», «безопасность», «факт проведения клинических исследований»), брендированные генерики рекомендовали 48% респондентов. 57% провизоров считали, что различия между инновационными препаратами и генериками существуют, 32% говорили о цене, а 22% – о скорости действия. Врачи и провизоры выписывали и рекомендовали брендированные генерики, потому что они «доступ-

ны по цене» и «эффективны». Достоинства небрендированных генериков врачи в основном связывали с ценовым фактором, считая их при этом низкоэффективными [8].

Соответственно, непосвященному человеку, да и практическому врачу, выбрать лекарственный препарат очень сложно: зачастую два препарата с общим названием различаются по цене в десятки раз. Причем следует согласиться с мнением, что у пациентов может возникнуть вопрос: почему врач выписал дорогой, а не дешевый препарат? Крайне неблагоприятными для комплаенса могут являться подозрения о материальной заинтересованности врача и сомнения по поводу его компетенции [6]. Если пациент игнорирует рекомендацию врача и самостоятельно покупает более дешевый препарат, в частности, омепразол, то в ряде случаев последний не оказывает должного антисекреторного эффекта, что приводит к неэффективному эрадикационной терапии, заживлению язвенных дефектов, купированию проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отсутствию должного эффекта при назначении полиферментных препаратов и т.д. Подобный антирезультат еще больше ухудшает комплаенс или способствует удорожанию стоимости и длительности лечения вследствие назначения резервных схем, увеличения назначаемых доз препаратов и длительности лечения.

При этом современные этические нормы и законы требуют адекватного участия пациента и его родственников в выборе способа и метода лечения. Информированное согласие возможно только в том случае, если пациент получает полную информацию о возможных способах лечения в доступной для него форме [17]. Соответственно, лечащий врач должен знать и проинформировать пациента о существовании, возможно, более качественного, хотя и, вероятно, более дорогого способа лечения [6].

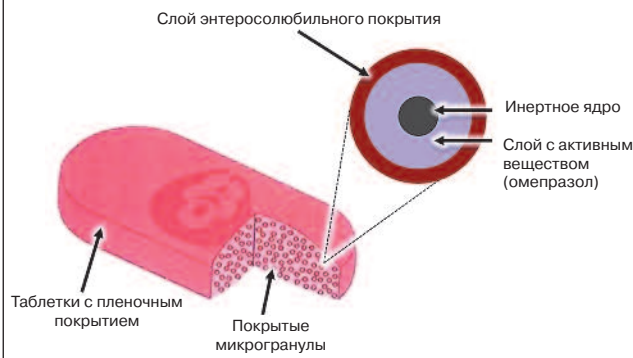
Характерной иллюстрацией подобной ситуации является ретроспективное исследование, проведенное в Неаполе (Италия), в котором оценивались частота и причины замены оригинального ИПП на генерик, а также потенциальная фармакоэкономическая выгода от этого субститута. Результаты данной работы продемонстрировали, что замена ИПП на генерик повлекла за собой достоверный рост расходов (как прямых, так и косвенных) на лечение в среднем на 61,14 евро в год на человека [18].

Пути решения проблемы

Как было показано, существенным доводом в пользу назначения генериков всегда была их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом. Однако, чтобы избежать приема больным малоэффективного, непробированного, содержащего потенциально токсичные примеси генерика, он должен быть оценен по следующим критериям [9]:

1. Качество генерика вполне удовлетворительно, если лекарственное средство зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC–PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (старые члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [19]. Важно именно место регистрации, а не производства лекарственного средства.
2. Генерик имеет достойное качество, если компания-производитель доказала терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях [10]. По определению ВОЗ, два лекарственных препарата являются терапевтически эквивалентными, если они фармацевтически эк-

Рис. 2. Структура МАПС-таблетки препарата Лосек® МАПС® [2].



вивалентны или являются фармацевтически альтернативными и после применения в одной молярной дозе их эффективность и безопасность являются по существу одинаковыми, когда они применяются одним путем при условиях, описанных на упаковке (в инструкции) [6, 8, 9].

3. Должна быть уверенность, что при производстве генерика соблюдаются правила Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) [20].

Однако, безусловно, существует и другой путь нивелирования преимущества генериков за счет более низкой цены, по крайней мере, в отношении омепразола. С 2013 г. данное преимущество было нивелировано компанией «АстраЗенека» за счет существенного снижения цены на оригинальный препарат омепразола – Лосек®. Таким образом, действительно качественный оригинальный препарат стал намного доступнее пациентам. Стоит отметить, что Лосек® выпускается в форме высокотехнологичной таблетки МАПС® (MUPS – multiple unit pellet system). Эта лекарственная форма омепразола запатентована компанией «АстраЗенека» как самостоятельная ввиду ряда структурных особенностей. Каждая МАПС-таблетка состоит из множества микрогранул омепразола (~1000), покрытых дополнительной энтеросолюбильной защитной оболочкой (рис. 2). Благодаря данной структуре активное действующее вещество не подвергается агрессивному воздействию соляной кислоты, и омепразол высвобождается лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает предсказуемый и воспроизводимый антисекреторный эффект Лосека.

Заключение

Таким образом, широкое распространение кислото-зависимых заболеваний обуславливает высокую востребованность ИПП в ежедневной клинической практике, а также более широкое проведение разных образовательных программ, посвященных данной проблеме. Оригинальный препарат омепразола – Лосек® можно считать главой семейства омепразолов. Лекарственная форма Лосек® МАПС® обеспечивает надежный антисекреторный эффект в силу содержания множества кислотоустойчивых микрогранул омепразола, опосредуя высвобождение активного вещества лишь в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Снижение стоимости препарата Лосек® МАПС®, безусловно, обеспечивает большую доступность оригинального высококачественного препарата для пациентов, что будет способствовать увеличению эффективности лечения, улучшению фармакоэкономических показателей, качества жизни, комплаенса у пациентов.

Литература

1. Антоненко О.М. Место ингибиторов протонной помпы в профилактике стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. *Cons. Med.* 2009; 1.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Рациональная антисекреторная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 12: 21–4.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. Межведомственная мультидисциплинарная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию журнала «Медицинский вестник МВД», «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», 28 ноября 2012 г., г. Москва. Сборник научных трудов. М., ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2012; с. 38–45.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 7–8: 42–4.
5. Самсонов А.А. Ингибиторы протонной помпы – препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2007; 6.
6. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и генериком в повседневной практике. *Лечебное дело. Клиническая фармакология.* 2012; 1: 10–5.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». *Российская газета.* 2010; 5157.
8. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. *Качественная клиническая практика.* 2013; 2: 63–8.
9. Тарловская И.Е. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *Здоровья України.* 2011; 2: 34–5.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* 1998; 3C: 231–44.
11. FDA, *Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.*
12. *Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Product for Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource (Generic) Products.* – WHO Technical Report Series 2002; 902.
13. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
14. Верстакова О.Л. Доклад «Современные требования к экспертизе эффективности и безопасности лекарственных средств». VII Ежегодная межрегиональная конференция «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», Сочи, 26.06.2011 г. URL: http://www.fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/26/kachestvo_LS/Verstakova.pdf.
15. Отношение населения к препаратам в зависимости от страны происхождения и оригинальности продукта. *Synovate Comcon HealthIndex. Дайджест исследований конечных потребителей.* Вып. XII (II – 2013). URL: www.comcon-2.com/download.asp?505.
16. Сергеева О. Американско-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России – пока нет. *Фармацевт. вестн.* 2009; 27 (559). URL: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/staruj-arxiv-gazety/15770.html#Uj3MoZKGE5>.
17. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. ВС РФ 22.07.93 N 5487-1) (ред. от 28.09.2010) Статья 31. Право граждан на информацию о состоянии здоровья.
18. Sammarota S, Bruzzese D, Sarnelli G et al. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Invest* 2012; 42 (10): 1068–78.
19. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека.* 2003; 3: 103–4.
20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскул. тер. и профилактика.* 2004; 4: 77–82.



Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности

Д.И. Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить.
Гиппократ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств. Основными терапевтическими эффектами НПВП являются: обезболивающий, противовоспалительный, жаропонижающий. Показания к назначению НПВП: боль, лихорадка, воспалительные процессы разной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота – АСК) [1, 2].

В 1897 г. был осуществлен промышленный синтез аспирина (АСК), остающегося и сегодня одним из наиболее популярных и востребованных препаратов среди НПВП.

В настоящее время НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний, входят в арсенал врачей разных специальностей. Широкому распространению приема НПВП в значительной мере способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, рост распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии с увеличением возраста пациентов. НПВП являются одним из важных и незаменимых компонентов комплексного лечения болезней, сопровождающихся суставным синдромом [2, 3].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь 1/3 из них принимают НПВП по назначению врача. В США ежегодно продается свыше 30 млрд таблеток НПВП, а в развитых странах препараты из этой группы получают 20–30% лиц пожилого возраста. В конце XX в. и начале века нынешнего отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [1, 2].

НПВП-гастропатия

К сожалению, наряду с высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям с приемом НПВП ассоциируется целый спектр разных, иной раз фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в Испании смертность пациентов, принимающих НПВП/АСК, составляет 15,3 на 100 тыс. С употреблением НПВП в США связано 107 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. случаев смерти в год [2, 4–9].

Особую актуальность приобретает негативное специфическое действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически

для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значительно увеличивает количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований. Так, около 80% случаев смерти, ассоциированных с язвенной болезнью, приходится на пациентов, принимающих НПВП. А ежегодные затраты на лечение осложнений со стороны ЖКТ вследствие приема препаратов группы НПВП составляли около 4 млрд дол. США в конце прошлого века [10–13].

При длительном (более 6 нед) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов [14, 15]. Примерно у 30–40% пациентов, длительно принимающих НПВП, развиваются симптомы НПВП-ассоциированной диспепсии. У 1/2 пациентов с симптомами диспепсии, связанной с приемом НПВП, при эндоскопическом исследовании обнаруживаются эрозии и геморрагии, а у каждого 1/5–1/4 – язвы.

В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки – до 30% больных, принимающих НПВП. У больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3–1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения в качестве одной из частых причин смерти при этом заболевании [1, 16].

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен S.Roth в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [17, 18].

Данным термином принято обозначать специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, которая возникает в результате системного негативного воздействия НПВП и проявляет себя не только диспепсией и эпигастральной болью, но и развитием эрозий слизистой оболочки, язвами и «гастроинтестинальными катастрофами» (кровотечениями и перфорацией). В отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку, а верхний отдел ЖКТ и обычно развивается у пожилых, а не у молодых больных [17, 18].

По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выделяют 2 варианта поражения ЖКТ: НПВП-индуцированная гастропатия характеризуется поражением верхних отделов ЖКТ, возникающих в хронологической связи с приемом НПВП, и наличием повреждения слизистой оболочки, подтвержденного ЭГДС.

НПВП-ассоциированная диспепсия характеризуется возникновением диспепсии в хронологической связи

с приемом НПВП при отсутствии повреждения слизистой оболочки ЖКТ, подтвержденного ЭГДС [1].

У 4 из 5 пациентов, принимающих НПВП, отмечается бессимптомное течение гастропатии, обусловленное имеющимся болевым синдромом, связанным с основным заболеванием; наличием сопутствующей патологии (болезни сердца, сосудов, почек и других органов) и анальгетическим эффектом самих НПВП.

К основным симптомам НПВП-гастропатии относятся: эпигастральная боль, ощущение дискомфорта в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе, диарея [1, 8, 10].

Клиническая картина при НПВП-гастропатиях характеризуется отсутствием корреляции между клинической симптоматикой и выраженностью эндоскопических изменений. Часто при наличии множественных эрозий, язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, что повышает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, которые нередко могут приводить к летальному исходу. Напротив, у пациентов с выраженной клинической симптоматикой при эндоскопическом исследовании выявляются минимальные изменения слизистой оболочки.

К другим характерным особенностям НПВП-гастропатии относятся: 1) преимущественная локализация язв и эрозий в антральном отделе желудка; 2) клиническая (или часто только эндоскопическая картина) дебютирует в основном в первые 1–3 мес от начала приема НПВП; 3) внезапное развитие поражения ЖКТ, которое может быть спрогнозировано только по совокупности факторов риска; 4) рецидивирующий характер течения [1].

Проблема НПВП-гастропатии является междисциплинарной и находится на стыке нескольких врачебных специальностей: с одной стороны, ревматологи, неврологи, травматологи, терапевты и врачи общей практики, наиболее часто назначающие НПВП, с другой – гастроэнтерологи, которые по определению должны диагностировать и лечить пациентов с нестероидной гастропатией. НПВП-гастропатия сопряжена с диагностическими трудностями субъективного генеза: на практике связь поражения желудка или ЖКТ с приемом НПВП врачи часто упускают [9, 19].

Основной причиной развития НПВП-гастропатии считается существенное снижение защитного потенциала слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, связанное с подавлением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Эти вещества регулируют синтез поверхностных мукополисахаридов и бикарбонатов, стимулируют репаративный потенциал клеток и поддерживают активный кровоток в подслизистом слое, тем самым предохраняя слизистую оболочку от повреждающего действия соляной кислоты и пепсина [13, 20].

За последнее десятилетие был разработан ряд национальных и международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [21–26], однако эта проблема сохраняет свою актуальность.

К основным направлениям обеспечения лекарственной безопасности при использовании НПВП (или любого другого препарата) в практике врачей разных специальностей можно отнести: 1) выявление пациентов с повышенным риском развития осложнений; 2) протекторную терапию; 3) выбор оптимального препарата с позиций эффективности и безопасности [27–29].

Факторы риска

Ведущими факторами риска повреждения ЖКТ при назначении НПВП являются: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь (пептическая язва) и ее осложнения в

анамнезе; высокие дозы НПВП; одновременный прием нескольких НПВП или НПВП с АСК или другим антиагрегантом; сопутствующая терапия глюкокортикостероидными гормонами; продолжительность терапии; заболевание, требующее длительного приема НПВП; наличие *Helicobacter pylori*; женский пол [1, 2, 30].

Наличие у пациента нескольких факторов риска существенно увеличивает вероятность развития у пациента НПВП-индуцированного поражения ЖКТ. Стратификация факторов риска подразделяет пациентов на 3 группы: 1) высокого риска – имеющие осложнения язвенной болезни в анамнезе, особенно недавние, а также 3 и более факторов риска; 2) среднего/умеренного риска – 1–2 фактора риска; 3) низкого риска – отсутствие факторов риска [10, 31].

Рекомендации ACG (American College of Gastroenterology) к факторам риска дополнительно относят: начальный период приема НПВП (первые 1–2 нед); прием препаратов натоцак (до еды); употребление алкоголя, курение, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [24].

Пациентам, которые относятся к группе высокого риска, лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью: минимальная доза на минимальный период, селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 с одновременным курсом протекторной терапии. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуется протекторная терапия. Лицам без факторов риска (низкий риск) профилактические назначения не требуются [10, 24, 32, 33].

Протекторная терапия

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются препаратами выбора для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, в том числе и у пациентов старшей возрастной группы. Они существенно превосходят по эффективности блокаторы H_2 -рецепторов гистамина при язвах желудка (именно эта локализация поражений типична для НПВП-гастропатии) и значительно лучше переносятся пациентами, чем мизопростол, и имеют более удобный режим дозирования [14, 15, 34, 35]. Для достижения антисекреторного эффекта обычно требуется небольшая доза препарата. Используется любой ИПП в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, пантопризол 40 мг, лансопризол 30 мг, рабепразол 20 мг и эзомепразол 20 мг), прием осуществляется однократно утром за 30–60 мин до еды.

Проведение гастропротекции целесообразно при наличии у пациента выраженных симптомов диспепсии или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также опасениях пациента в отношении развития патологии ЖКТ на фоне противоревматической терапии [1, 2].

Еще одним направлением в профилактике и лечении НПВП-гастропатии является решение вопроса о необходимости проведения эрадикационной терапии *H. pylori*. Известно, что эрадикация *H. pylori* редуцирует риск осложненных и неосложненных гастродуоденальных язв у принимающих НПВП. Особенно показана эрадикация *H. pylori* пациентам с отягощенным анамнезом по язвенной болезни [36].

Согласно рекомендациям Маастрихт-4 [36] пациенты, длительно принимающие НПВП/АСК, должны быть протестированы в отношении *H. pylori* и при положительном ответе пролечены по классической схеме, в основе которой также присутствует ИПП. Однако проведение только эрадикации *H. pylori* не приводит к снижению частоты язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, уже получающих НПВП. Эти больные нуждаются в длительном применении ИПП.

Выбор препарата из группы НПВП

Выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности и безопасности один из наиболее обсуждаемых в широкой клинической практике, прежде всего врача первого контакта (терапевта и врача общей практики), которому часто приходится сталкиваться с сопутствующими неврологическими и ревматологическими проблемами пациента, когда имеет место комбинация воспалительной реакции и болевого синдрома со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость длительного назначения НПВП [5, 7, 12, 20, 29, 32].

Общезвестно, что гастротоксические эффекты традиционных (неселективных) НПВП во многом определяют именно торможение активности ЦОГ-1. В этой связи, безусловно, предпочтение отдается селективным ингибиторам ЦОГ-2, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств и сочетают в себе быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект [37]. Вместе с тем кардиологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказался далеко не безупречен. Установлено, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные [38–40]. Негативные эффекты селективных НПВП на агрегацию тромбоцитов устраняются сочетанием с малыми дозами АСК, однако такая комбинация требует дополнительного назначения ИПП.

Амтолметин гуацил

Перспективным лекарственным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил (АМГ), обладающий не только сопоставимой с традиционными НПВП эффективностью, но и хорошим профилем безопасности для ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [13, 20, 33, 40–43].

АМГ – предшественник толметина, неселективный ингибитор ЦОГ. Препарат получен с помощью комбинированной методики химического синтеза в результате восстановления толметина аминокислотой (глицином) и гваяколом [44]. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. АМГ подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (в том числе в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности; снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих алгогенными свойствами; увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через 4 дня лечения.

Защитное действие АМГ на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (также их называют ваниллоидными рецепторами), присутствующих в стенках ЖКТ. Вследствие то-

го, что в составе АМГ присутствует ванилиновая группа, он может стимулировать капсаициновые рецепторы, что в свою очередь вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина, и последующее увеличение продукции оксида азота (NO). NO является важным фактором защиты слизистой оболочки желудка наряду с простагландинами.

В результате улучшается микроциркуляция, уменьшается адгезия нейтрофилов с освобождением свободных радикалов, и в конечном итоге резистентность стенки к повреждающим факторам повышается. В итоге важное клиническое значение имеет протективное действие АМГ на слизистую оболочку желудка и кишечника. Оба этих действия создают противовес отрицательному эффекту, вызываемому снижением количества простагландинов из-за ингибирования ЦОГ. Подробно гастропротективный эффект АМГ описан в рецензируемых журналах [13, 20, 45–50].

Из других эффектов NO немаловажное значение имеет обеспечение моторной функции ЖКТ, а также регуляции поступления желчи в кишечник; в частности, NO вызывает снижение моторики ЖКТ, расслабление сфинктера Одди и нижнего пищеводного сфинктера.

В клинических исследованиях [43, 51–53] было продемонстрировано, что обезболивающий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с неселективными НПВП (диклофенак, пироксикам). Об эффективности АМГ по сравнению с диклофенаком и другими НПВП (толметин, индометацин, напроксен, ибупрофен, флурбипрофен, дифлунисал) свидетельствует и метаанализ, основанный на данных 18 клинических исследований [44]. Во всех исследованиях частота побочных эффектов, выраженность и частота повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по данным эндоскопического исследования, а также случаи преждевременного прекращения терапии были ниже в группе АМГ по сравнению с другими НПВП [44]. АМГ хорошо переносился пациентами при длительном применении (в течение 6 мес).

В эксперименте для АМГ были продемонстрированы АМГ-гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП и этанола [54].

В сравнительном исследовании безопасности и эффективности АМГ и целекоксиба у больных ревматоидным артритом были отмечены их одинаковая эффективность и безопасность [55]. Вместе с тем в отличие от селективных ЦОГ-2 НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [56], АМГ обладает антитромбоцитарной активностью, сравнимой с действием АСК [57]. Благодаря наличию этого фармакологического эффекта АМГ является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярным фактором риска.

АМГ на российском фармацевтическом рынке представлен появившимся относительно недавно препаратом Найзилат® компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Рекомендуемая доза препарата Найзилат® составляет 600 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия Найзилат® следует принимать на голодный желудок.

Основными показаниями к назначению препарата Найзилат® являются: болевой синдром средней и слабой интенсивности при остеоартрозе, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, при обострении подагры, бурсите, тендовагините, артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменорее, травмах и ожогах.

Таким образом, Найзилат® (АМГ) представляет собой лекарственный препарат, сочетающий эффективность НПВП и безопасность, обусловленную в первую очередь его гастропротективными свойствами, в результате увеличения синтеза NO в слизистой оболочке желудка и кишечника, что обеспечивает повышение ее защитных свойств. Учитывая актуальность проблемы НПВП-гастропатии и высокую частоту применения НПВП в практике врачей различных специальностей, препарат Найзилат®, безусловно, займет достойные позиции в терапии боли и воспаления [13, 20, 33, 40–43].

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова М.: Литтерра, 2007.
3. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Рус. мед. журн. 2006; 25. http://rmj.ru/articles_4309.htm
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Рус. мед. журн. 2006; 15. http://rmj.ru/articles_4293.htm
5. Есеев М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Cons. Med. 2008; 7: 148–53.
6. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Актуальные вопросы ревматологии. Новокузнецк: Полиграфист, 2012.
7. Каратеев А.Е. Нимесулид и пищеварительная система человека. Cons. Med. Гастроэнтерология. 2012; 8: 57–62.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
9. Верткин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. Cons. Med. 2013; 8: 63–7.
10. Латина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. Рус. мед. журн. 2009; 2. http://rmj.ru/articles_6882.htm
11. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения Cons. Med. Гастроэнтерология. 2009; 2: 71–6.
12. Грищенко Е. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. Ремедиум, 2012; 10: 43–4.
13. Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. Рус. мед. журн. 2014; 10. http://rmj.ru/articles_9445.htm
14. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Терапия гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Справ. поликлин. врача. 2011; 3: 26–31.
15. Маев И.В., Лебедева Е.Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Cons. Med. Гастроэнтерология. 2011; 1: 16–21.
16. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess 2006; 10 (38): 1–183.
17. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Drugs 2012; 72 (7): 873–9.
18. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6: 125–31.
19. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? Фарматека. 2013; 6: 16–21.
20. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные препараты. Cons. Med. 2013; 9: 76–80.
21. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2007; 115: 1634–42.
22. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks

- of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008; 118: 1894–909.
23. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2908–18.
24. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am J Gastroenterol 2009; 104: 728–38.
25. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29 (5): 481–96.
26. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther 2010; 32 (4): 667–77.
27. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справ. поликлин. врача. 2012; 10: 18–24.
28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16.
29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Акимова М.А. Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак. Cons. Med. 2014; 2: 84–9.
30. Hawkey CJ, Lanas AI. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. Am J Med 2001; 110: 79–100.
31. Chan FK. The David Y. Graham lecture: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a COX-2 restricted environment. Am J Gastroenterol 2008; 103 (1): 221–7.
32. Абдулганиева Д.И. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 6: 23–9.
33. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит, 2014.
34. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2006; 6: 16–23.
35. Цурко В.В., Егоров И.В. Ингибиторы протонной помпы в терапии воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Справ. поликлин. врача. 2013; 3. http://con-med.ru/magazines/physician/physician-03-2013/ingibitory_protomnoy_pompy_v_terapii_vospalitelnykh_zabolevaniy_verkhnego_otdela_pishchevartielnogo
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report Gut 2012; 61: 646–64.
37. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? Рус. мед. журн. 2013; 13. http://rmj.ru/articles_8770.htm
38. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
39. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликлин. врача. 2013; 5: 21–6.
40. Пилманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов? Cons. Med. 2014; 2: 95–9.
41. Каратеев А.Е. Амтолметин гуацил – новое средство для купирования острой боли. Хирургия. 2013; 2. http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-2-2013/amtolmetin_guatsil_novoe_sredstvo_dlya_kupirovaniya_ostroy_boli/
42. Морозова О.Ю. Молекула, изменившая взгляд на НПВП. Новая аптека. 2013; 11: 16–8.
43. Тавелла А, Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны

желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. Рус. мед. журн. 2013; 32. http://rmj.ru/articles_9074.htm

44. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. *Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. Clin Drug Invest* 1999; 17: 89–96.

45. Ham M, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 665–73.

46. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. *Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology* 2008; 135: 41–60.

47. Nayeb-Hashemi H, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 537–43.

48. Tulassay Z, Herszenyi L. *Gastric mucosal defense and cytoprotection. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 99–108.

49. Palileo C, Kaunitz JD. *Gastrointestinal defense mechanisms. Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 543–8.

50. Al-Jiboury H, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 594–601.

51. Bianchi PG, Montrone F, Lazzaroni M et al. *Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients*

with rheumatoid arthritis. Ital. J Gastroenterol Hepatol 1999; 3: 378–85.

52. Tavella G, Ursini G. *Studio clinico sull'attivita antinfiammatoria e sulla tollerabilita gastroenterica di amtolmetin guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, su pazienti anziani con patologie osteoarticolari. Clin Ther* 1997; 148: 543–8.

53. Montrone F, Santandrea S, Caruso I et al. *Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. J Int Med Res* 2000; 28: 91–100.

54. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. *Gastrosparing effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide. Dig Dis Sci* 1999; 44: 713–24.

55. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. *Scarpignato Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumat* 2005; 23: 809–18.

56. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. *Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1027–30.

57. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. *Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. Arzneimittel Forsch Drug Res* 2001; 51: 737–42.

Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске

М.Ф.Осипенко, Е.А.Бикбулатова, Е.Е.Моисеенко, М.И.Скалинская
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Применение антибиотиков, кроме несомненной пользы в случаях, когда они показаны, может сопровождаться рядом нежелательных явлений. Условно их можно подразделить на аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов и развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [1]. Согласно современному определению, ААД – это наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 мес после применения антибактериальных препаратов [2]. Факторами риска развития ААД являются: группа антибиотика и длительность лечения, возраст больных, длительная госпитализация, наличие сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции и желудочно-кишечная хирургия, энтеральное питание, прием препаратов, снижающих кислотность, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенный колит и болезнь Крона), беременность, химиотерапия [3].

ААД инфекционной природы

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть неинфекционной и инфекционной природы. В подавляющем большинстве случаев (75–80%) встречается неинфекционная, или идиопатическая, ААД. Она является результатом воздействия ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений.

ААД инфекционной природы имеет иное происхождение и регистрируется в 20–25% случаев. Под воздействием антибиотиков существенно изменяется «микробный пейзаж» пищеварительного тракта. Уменьшение нормальной микрофлоры приводит к увеличению нутриентов в толстой кишке, и патогенные и условно-патогенные микроорганизмы начинают активно питаться и размножаться при отсутствии конкуренции за выживание. Инфекционная ААД имеет более тяжелое течение и более высокую частоту осложнений [4].

Практически все антибиотики могут вызывать ААД. Одной из самых проблемных групп являются линкозамиды – клиндамицин и линкомицин. По данным литературы, у больных, получающих клиндамицин или линкомицин, ААД развивается в 8–26% случаев [5]. При лечении пенициллинами, в основном амоксициллином и ампициллином, ААД наблюдается до 9% случаев. Также отмечены эпизоды ААД при оральном приеме цефалоспоринов первых генераций (цефазолин, цефалексин) и фторхинолонов [6, 7].

В целом, независимо от получаемого антибиотика, ААД инфекционного происхождения развивается у 3–30% [8]. Частота ее постоянно растет. Например, в Канаде в 2000 г. было зарегистрировано 3262 случая, а в 2003 г. – уже в 2 раза больше – 7004. Летальность от ААД составила в 2000 г. 12%, а в 2003 г. достигла 18% [9]. Чаще всего этиологической причиной диареи является *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. [10]. Наиболее тяжелые формы развиваются при диарее, вызванной *Clostridium difficile*. Многофакторный анализ показал, что *C. difficile*-ассоциированный колит является одной из значимых причин смертности стационарных больных, наряду с такими причинами, как внутрибольничная пневмония или мальнутриция. Food and Drug Administration включило *C. difficile* в список патогенов, потенциально опасных для здоровья населения [11, 12].

C. difficile-ассоциированная диарея

C. difficile представляет собой анаэробную грамположительную спорообразующую палочку. В течение последних двух десятилетий частота ААД, вызываемых именно *C. difficile*, неуклонно возрастает. Так, в 1996 г. в Соединенных Штатах Америки число тяжелых случаев составляло 31 на 100 тыс. населения; в 2005 г. этот показатель возрос почти в 3 раза (составив 84 случая на 100 тыс. населения) [13]. *C. difficile* – наиболее частый возбудитель инфекционной диареи у госпитализиро-

ванных пациентов в развитых странах. В зависимости от региона частота выявления *C. difficile* у взрослых госпитализированных пациентов составляет 4,4–23,2% [14]. По данным немецкого Федерального статистического управления, самой частой причиной инфекционной диареи с 2000 до 2012 г. у госпитализированных в Германии больных была именно *C. difficile* – 99 779 случаев. Число умерших от этой инфекции возросло с 401 человека в 2001 г. до 4152 в 2011 г. [15].

Опасения вызывают повышение частоты тяжелых или фатальных случаев течения этой инфекции, отсутствия эффекта стандартной терапии, а также появление более вирулентных и склонных к эпидемическому распространению штаммов (BI/NAP1/027) и большая частота рецидивов данной инфекции [16].

Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют два мощных белковых экзотоксина: токсин А и токсин В (некоторые штаммы продуцируют только токсин В). Экзотоксины приводят к дезорганизации цитоскелета, нарушению синтеза белка, округлению клеток эпителия толстой кишки и их гибели. В собственной пластинке воспалительный ответ сводится к захвату нейтрофилов с последующим образованием псевдомембран на поверхности поврежденного эпителия. Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Инфекция *C. difficile* имеет узкий спектр антибиотикочувствительности и склонна к рецидивам. Терапия метронидазолом или пероральным ванкомицином обычно позволяет купировать первый эпизод инфекции, вызванной *C. difficile*; однако у 15–30% этих пациентов развиваются повторные эпизоды. В то же время пациенты, у которых отмечался минимум один эпизод рецидива *C. difficile*-ассоциированной диареи, имеют риск развития последующих эпизодов заболевания, достигающий 33–60% [17–19]. Факторами риска рецидива на основе анализа 68 исследований названы: пожилой возраст, необоснованно длительное применение антибиотиков, длительный прием ингибиторов протонной помпы, штамм риботипа 027. Смертность при рецидиве ассоциировалась с возрастом, лейкоцитозом, гипоальбуминемией и почечной недостаточностью.

Основными препаратами для лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи являются метронидазол, ванкомицин, фидаксомин, рифаксимин. Альтернативными препаратами и методами для лечения резистентных гипервирулентных штаммов могут быть фузидиевая кислота, бацитрацин, моноклональные антитела, вакцины и фекотрансплантация [20].

В Новосибирске в 2013–2014 гг. с целью выявления клостридиальной инфекции были обследованы 95 человек с хронической диареей неустановленной этиологии. Из них мужчин 61 (65%) человек, женщин – 34 (35%). Большинство из них были в возрастном интервале 40–60 лет – 50 (53%) человек. Предшествующий прием антибиотиков разных групп был у 67 (71%) человек. Антибиотики получали в стационаре 11 (16%) человек, 56 (84%) – амбулаторно. Антибиотики назначались по поводу заболеваний органов дыхания, воспалительных заболеваний женской половой сферы, урологической патологии, заболеваний ЛОР-органов. Инфицирование *C. difficile* было выявлено у 5 (4,2%) человек. У 2 из них клостридиальная инфекция была обнаружена на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Молодая девушка Б. 17 лет была госпитализирована в инфекционную больницу 2 раза с синдромом хронической диареи, которая сопровождалась фебрильной лихорадкой и потерей массы тела на 5 кг за 1 мес. Получала в течение 1 мес лечение антибиотиками 2 раза – фторхинолоны, цефалоспорины и ампициллин. Однако возбудитель диареи не был выявлен, в связи с чем пациентка с подозрением на ХВЗК была пе-

реведена в гастроцентр, где в образцах стула были выявлены токсины *C. difficile*. Получала терапию метронидазолом без стабильного улучшения, после дообследования был поставлен диагноз неклассифицируемого колита и назначена специфическая терапия данного заболевания. У мужчины Г. 30 лет с установленным диагнозом болезни Крона более 6 лет, индукция ремиссии которой была достигнута введением инфликсима в 2011 г., токсины *C. difficile* в стуле были выявлены при обследовании на фоне ухудшения течения основного заболевания. Пациент длительно получал иммуносупрессивную терапию азатиоприном, в марте 2013 г. состояние ухудшилось, стул участился до 8 раз, появились боли в животе, пациент стал худеть (при росте 187 см масса тела была 57 кг). Назначена терапия метронидазолом с улучшением. Инфекция *C. difficile*, согласно литературным данным, не является редкостью у больных с ХВЗК. ХВЗК является независимым фактором риска развития клостридиальной инфекции. Частота выявления *C. difficile* при ХВЗК, по данным разных исследований, составляет от 1,8 до 4,6%. В случае стойкого диарейного синдрома пациентов с данной нозологией необходимо тестировать на токсины этой бактерии. Лечение ванкомицином предпочтительнее перед метронидазолом, фекотрансплантация приводит к ухудшению течения ХВЗК [21, 22].

Две других пациентки работали в медицинских учреждениях и входили, таким образом, в группу риска, так как инфекция *C. difficile* в подавляющем числе случаев бывает нозокомиальной. Пациентка Б. 31 года принимала несколько курсов антибактериальной терапии по поводу ЛОР-патологии и инфекции мочевого пузыря амбулаторно. Через 1 нед после завершения антибактериальной терапии появились жидкий стул и субфебрильная лихорадка, которые сохранялись более 2 нед, однако при посеве кала возбудитель не выявился, что послужило причиной для обследования на клостридиальную инфекцию. Пациентка Т. 56 лет страдала язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Получала эрадикационную терапию хеликобактерной инфекции кларитромицином и амоксициллином. Жидкий стул и боли в животе появились после лечения цефалоспорином хронического тонзиллита и фарингита после эрадикации. В стуле выявлены токсины *C. difficile*. Обе пациентки получали метронидазол в течение 14 дней с улучшением. Пятая пациентка, М. 53 лет, за последний год неоднократно получала курсы антибактериальной терапии, в том числе и при стационарном лечении, по поводу заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов. Периодически были эпизоды диареи, купируемые симптоматическими средствами. Поступила в терапевтическое отделение с лихорадкой неясного генеза, на фоне назначенного лечения у пациентки начался очередной эпизод тяжелой диареи, при обследовании выявлена клостридиальная инфекция. Получала курс терапии метронидазолом, ванкомицином и пробиотиками 14 дней с улучшением. Эпизод диареи у всех пациентов купировался, однако сохраняется риск рецидива.

Таким образом, врачи, работающие в практическом здравоохранении, должны иметь повышенную настороженность в отношении клостридиальной инфекции в случаях хронической диареи у пациентов, особенно получавших антибактериальную терапию. По нашим данным, эта инфекция встречается не только у пожилых лиц или у лиц, получавших курсы антибиотиков в стационаре, но и у молодых, в том числе получавших лечение амбулаторно. В группу риска ААД входят медработники, вследствие большей возможности контакта с инфицированными *C. difficile* пациентами, а также лица с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно получающие иммунодепрессанты.

Литература

1. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Побочные явления антибиотикотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта и их коррекция. Период. издание для врачей «Центр фармацевтической информации». 2011; 4 (13): 1–6.
2. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. РМЖ. Гастроэнтерология. 2012; 5: 3–6.
3. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 4 (2): 51–7.
4. Brito GA, Carneiro-Filho B, Oria RB et al. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects. Dig Dis Sci 2005; 50 (7): 1271–8.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Cons. Med. 2002; 2: 24–6.
6. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008; 46: S12–8.
7. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея – подходы к диагностике и лечению. Фарматека. 2007; 13: 89–93.
8. Aslam S, Hamill RJ, Musber DM. Treatment of Clostridium difficile – associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 2005; 5 (9): 549–57.
9. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (4): 57–64.
10. Bricker E. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: 13–8.
11. Nguyen DL, Bechtold ML, Jamal MM. National trends and inpatient outcomes of inflammatory bowel disease patients with concomitant chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 2014; 4: 1–5.

12. Food and Drug Administration, HHS. Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule. Fed Regist 2014; 79 (108): 32464–81.
13. Kelly CP, LaMont J. Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932–40.
14. Hung YP, Lee JC, Lin HJ et al. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect 2014; pii: S1684-1182(14)00076-0.
15. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lobse AW, Lerch MM. Development of Gastrointestinal Infectious Diseases between 2000 and 2012. Z Gastroenterol 2014; 52 (6): 549–57.
16. Loo VG, Poirier L, Miller MA. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2006; 354: 2200.
17. Abou Cbakera CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. PLoS One. 2014; 9 (6): e98400.
18. Coben S, Gerding D, Johnson S. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431–55.
19. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. 2010; 10: 83–4.
20. Piekarska M, Wandolowicz AD, Miogoc H. Clostridium difficile infection – diagnostics, prevention and treatment. Pol Merkur Lekarski 2014; 36 (214): 278–82.
21. Hasbash JG, Binion DG. Managing Clostridium difficile in Inflammatory Bowel Disease (IBD). Curr Gastroenterol Rep 2014; 16 (7): 393.
22. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Размерица А.А. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника. 2013; 2: 28–31.

Медикаментозная терапия неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки

С.В.Левченко, Л.Б.Лазебник

ФПДО ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Главной из проблем ведения больных пожилого и старческого возраста является необходимость лечения 2–3 и более одновременно протекающих у одного больного заболеваний [1]. Чаще всего врачам общей практики приходится сталкиваться с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дивертикулярной болезнью толстой кишки. Частота обнаружения дивертикул и их количество увеличиваются с возрастом: они выявляются примерно у 10% лиц до 40 лет и у 66% в возрасте 80 лет с приблизительно одинаковой частотой среди мужчин и женщин.

Актуальность проблемы заключается в том, что частота развития осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки также увеличивается с возрастом: 238 на 100 тыс. пациентов в возрасте 65–69 лет; 631 на 100 тыс. пациентов старше 85 лет [2, 3]. А неосложненная симптоматическая дивертикулярная болезнь, которая протекает с выраженным болевым синдромом, метеоризмом и/или нарушением стула, приблизительно у 1/3 больных пожилого и старческого возраста приводит к снижению качества жизни и, помимо диетических рекомендаций, требует назначения различных фармакологических препаратов.

Принципы ведения больных

Согласно многочисленным дефинициям дивертикулярная болезнь толстой кишки – это различные клинические симптомы и синдромы, ассоциированные с наличием у больного дивертикулов [4, 5]. При обнаружении у больного дивертикулов, кроме рекомендаций по увеличению в суточном рационе количества жидко-

сти, овощей и фруктов, для профилактики прогрессирования дивертикулярной болезни и предотвращения осложнений дополнительно рекомендуется назначать пшеничные отруби (с постепенным увеличением дозы от 1–2 до 6–8 столовых ложек в зависимости от степени нарушения функции кишечника), морскую капусту, льняное семя, метилцеллюлозу, псилиум (мукофальк, фиберлак, фитоклин) [6, 7].

Одним из важных свойств пищевых волокон является их способность ферментироваться кишечными микробами с образованием короткоцепочечных жирных кислот – основного энергетического субстрата для колоноцитов. Начинать введение отрубей в рацион нужно постепенно, в течение 1–1,5 мес, во избежание вздутия живота, абдоминальных болей и дискомфорта.

Поскольку у больных с неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки часто выявляется (даже при отсутствии эндоскопических признаков) микроскопическое воспаление слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированное с дивертикулами [8, 9], им можно рекомендовать препараты масляной кислоты, обладающей противовоспалительным и антиатрофическим действием с восстановлением барьерных функций слизистой оболочки кишки [10]. Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается. Проблема доставки неизменного действующего препарата в заинтересованную область (толстую кишку, особенно в ее дистальные отделы) решена с помощью полимерной мультиматриксной системы в препарате Закофальк с pH-зависимым высвобождением микрогранул.

На сегодняшний день на нашем рынке это единственная биологически активная добавка, позволяющая осуществлять таргетированную доставку масляной кислоты в толстую кишку. В состав Закофалька, помимо масляной кислоты, входит инулин – растительный полисахарид, который увеличивает всасывание кальция и магния, способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижает концентрацию холестерина и глюкозы в крови. Инулин положительно влияет на кишечную флору, являясь пребиотиком и стимулируя рост бифидобактерий. Закофальк применяется у взрослых от 1–2 до 3–4 таблеток в день за 20–30 мин до еды, не разжевывая. Длительность приема препарата не менее 30 дней.

Терапия болевого синдрома

Наиболее частыми жалобами у больных с неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки являются различной степени выраженности болевой абдоминальный синдром и нарушение стула. Боли в животе могут носить различный характер: подобный синдрому раздраженного кишечника (боли преимущественно в левой подвздошной области, усиление болевого синдрома перед позывом на дефекацию, облегчение после опорожнения кишечника, отсутствие болевого синдрома ночью) или ишемический (возникновение болей через 1–2 ч после приема пищи, отсутствие четкой связи с опорожнением кишки, возможно возникновение болевого синдрома в ночные часы) [11].

М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин, метацин) или неселективные миоспазмолитики (ингибиторы фосфодиэстеразы: дротаверин, папаверин, альверин) используют для достижения быстрого терапевтического эффекта при интенсивном болевом синдроме коротким курсом. Для более длительного приема (до 10–14 дней) рекомендуется прием неселективных миоспазмолитиков, эффект которых обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы, накоплением в клетке циклического 3,5-аденозинмонофосфата и понижением уровня Са (папаверина гидрохлорид, дротаверин, альверин). При необходимости длительного (более 2 нед) приема с целью купирования болевого синдрома используют селективные миотропные спазмолитики (мебеверин, пинаверия бромид), не обладающие системными антихолинергическими эффектами, не оказывающими влияние на сердечно-сосудистую систему и двигательную функцию кишки, в стандартных дозировках.

Очень эффективным у пожилых больных с дивертикулярной болезнью может быть тримебутин. Действие на энцефалинергическую систему кишечника, тримебутин является регулятором кишечной перистальтики. Известно, что эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двоякую роль в сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При стимуляции μ - и δ -опиоидных рецепторов, а также 5-HT₄-рецепторов (серотониновых) миоцитов происходит усиление, а при стимуляции κ -опиоидных и 5HT₃-серотониновых рецепторов – замедление моторики пищеварительного тракта. Обладая сродством к рецепторам возбуждения и подавления, тримебутин оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое – при гиперкинетических. Препарат назначают внутрь по 100–200 мг 3 раза в день. При необходимости длительность приема тримебутина может составлять до 12 нед.

Прием спазмолитиков, даже длительный, может быть неэффективным у ряда больных без нормализации стула. У большинства (около 35–40%) больных с симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки нарушение стула проявляется в виде запора. Еще около 15–20% больных жалуются на чувство не-

полного опорожнения кишки и вздутие живота. Приблизительно у 7–10% больных наблюдается чередование запора и поноса. При выборе слабительных средств нужно четко определить предполагаемые сроки лечения, поскольку у пожилых больных с дивертикулярной болезнью и запорами прием стимулирующих (раздражающих), осмотических и размягчающих средств возможен лишь эпизодически, и эти группы препаратов не могут быть рекомендованы в качестве основной терапии для длительного приема.

В лечении пожилых больных необходимо учитывать принцип многоцелевой монотерапии, когда используется одно лекарство с несколькими точками приложения [1], что особенно важно при долгосрочном приеме препарата. Примерами таких препаратов могут служить псилиум и лактулоза. Препарат псилиум представляет собой водорастворимое, неперевариваемое пищевое волокно из оболочки высушенных семян подорожника овального (*Plantago ovata*), поэтому может быть включен в схему лечения больных дивертикулярной болезнью уже на этапе диетических рекомендаций. Гидрофильные волокна удерживают жидкость в просвете кишки, увеличивая объем и размягчая консистенцию стула. Кроме того, псилиум обладает прямым стимулирующим действием на моторику кишечника через воздействие на мускариновые и 5-HT₄-рецепторы (прокинетическое действие), что вносит дополнительный вклад в слабительное действие псилиума. Несмотря на то что формально псилиум относится к группе слабительных, его можно успешно использовать при неустойчивом стуле или диарее, принимая в виде сухого порошка. Абсорбция жидкости в просвете кишки приводит к формированию гелеобразной субстанции, а торможение моторной активности при диарее частично реализуется и через блокаду Ca²⁺-каналов, и активацию NO-циклической гуанозинмонофосфатазы.

Таким образом, псилиум оказывает нормокинетическое действие [12]. Клетчатка, входящая в состав псилиума, замедляет усвоение углеводов и жиров, что приводит к снижению секреции инсулина и вследствие этого не происходит набора лишней массы тела, а также на сегодняшний день псилиум обладает доказанным гиполипидемическим действием, что делает этот препарат приоритетным в лечении пожилых больных с запорами и гиперлипидемией [13, 14].

Лактулоза характеризуется низкой абсорбцией; не всасываясь, доходит до толстого кишечника, где расщепляется кишечной флорой на низкомолекулярные органические кислоты, которые приводят к снижению pH и за счет повышения осмотического давления – к увеличению объема кишечного содержимого, смягчению консистенции стула. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника, при этом лактулоза оказывает и пребиотическое действие посредством увеличения количества ацидофильных бактерий (лактобактерий) и ингибирования роста сальмонелл в кишечнике. Применяется в дозе 15–45 мл в день. Необходимо помнить, что из-за механизма действия лактулозы, заключающегося в снижении pH в толстой кишке, лекарственные средства, высвобождение которых зависит от pH кишки (такие, как препараты 5-аминосалициловой кислоты, могут быть инактивированы).

Формирование болевого абдоминального синдрома у больных неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки некоторые исследователи связывают с наличием у них дисбиоза [15, 16].

Подходить к назначению кишечных антисептиков необходимо индивидуально, показанием к этому являясь наличие стойкого болевого синдрома и клинические признаки дисбиоза (диарея, диспепсия, запоры, метеоризм, тошнота, отрыжка, рвота, аллергические кожные реакции). В случае симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни предпочте-

ние нужно отдавать противомикробным средствам с широким спектром действия, не всасывающимся из ЖКТ и не имеющим системных побочных эффектов, таким как рифаксимин или нифуроксазид. Рифаксимин относится к антибиотикам широкого спектра с бактерицидным действием, являясь полусинтетическим производным рифамицина. Препарат ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактериальных клеток, подавляя образование бактериями аммиака и других токсических соединений. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (99,5% рифаксимины, поступившего внутрь, находится в просвете кишки, где достигаются высокие концентрации препарата). Выводится с фекалиями в неизменном виде, в моче обнаруживается не более 0,5% принятой дозы, что может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет. Взрослым рекомендуется прием внутрь по 600 мг каждые 8 ч или 1200 мг каждые 8–12 ч. Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней. Нифуроксазид практически не абсорбируется из ЖКТ, 99% принятой дозы остается в кишечнике и оказывает там свое антимикробное действие. Нифуроксазид выводится кишечником, 20% – в неизменном виде. Взрослым рекомендуют прием по 4 капсулы в сутки (800 мг), разделенных на 2–4 приема. Длительность лечения не должна превышать 7–10 дней.

Коррекция нарушений микробиоценоза

По современным представлениям о коррекции нарушений микробиоценоза кишечника после проведения селективной деконтаминации антибиотиками или кишечными антисептиками предполагаются следующие этапы: «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры (назначение пребиотиков) и заместительная терапия (пробиотики) [17, 18]. Пробиотики – препараты или продукты питания, содержащие живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Препараты, содержащие лакто- и бифидобактерии *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus thermophilus*, нормализуют состав микробиоты кишечника, способствуют угнетению роста патогенных и условно-патогенных видов микроорганизмов и увеличению колонизационной резистентности, оказывают иммуностимулирующее действие за счет повышения выработки иммуноглобулина А и активации фагоцитарной функции лейкоцитов. Лактобактерии разлагают углеводы с образованием молочной кислоты. Создаваемая ими кислая среда способствует росту бифидобактерий, составляющих 85–95% кишечной микрофлоры человеческого организма. Культуры *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* проявляют симбиоз, компенсируя метаболизм друг друга и стимулируя взаимный рост, активизируют пристеночное пищеварение, участвуют в ферментативном расщеплении белков, жиров, углеводов, в процессах метаболизма желчных кислот и холестерина (проявляя гипохолестеринемическое действие). Сорбированные бифидобактерии активизируют восстановительные процессы в слизистых оболочках, пристеночное пищеварение, синтез витаминов и аминокислот, усиливают иммунную защиту организма. Курс лечения определяется характером и тяжестью заболевания и составляет в среднем 15–21 день. При необходимости курсы лечения можно повторить 2–3 раза, каждый курс проводится через 1 мес после окончания предыдущего курса лечения. Пробиотические дрожжи *Saccharomyces boulardii* обладают естественной устойчивостью ко всем антибиотикам, поэтому их можно принимать со дня начала приема антибиотика и до окончания курса лечения.

У больных с упорным болевым абдоминальным синдромом при неэффективности изложенной терапии в течение 4 нед могут быть применены препараты 5-аминосалициловой кислоты, в частности месалазин. Его

противовоспалительный эффект объясняют как ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, с последующим торможением синтеза и освобождения провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, так и восстановлением барьерной функции кишечника за счет активации γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника. В дополнение к этому месалазин обладает антимикробными свойствами в отношении различных бактериальных штаммов (он ингибирует бактериальный рост, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ кишечных бактерий). Три исследования, в которых эффективность месалазина сравнивалась с плацебо, препаратами лактобактерий, с рифаксимином, были проведены среди пациентов с симптоматической дивертикулярной болезнью. Терапия месалазином приводит к лучшим результатам лечения (снижение числа рецидивов в следующие 24 мес наблюдения), чем терапия в контрольных группах [19–21]. Начальная доза месалазина 1,6 г в течение 4–8 нед с последующей постепенной отменой препарата.

Таким образом, лечение больных с неосложненной дивертикулярной болезнью толстой кишки требует индивидуального подхода с поэтапным назначением различных групп фармакологических препаратов.

Литература

1. *Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты)*. Под ред. проф. Л.Б.Лазебника. М.: Боргес, 2002.
2. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 3): 71–4.
3. Lazebnik L, Baryshnikov E, Parfenov A et al. First results of epidemiological study MUZE (prevalence of colon diverticulosis, colorectal polyps and colorectal cancer among adult population of Moscow with chronic constipation and alarm symptoms). *Scandinavian J Gastroint* 2010; 45 (Suppl. 247): 86.
4. Kang JY, Firwana B, Green AE et al. Uncomplicated diverticular disease is not a common cause of colonic symptoms. *Aliment Pharm Ther* 2011; 33 (4): 487–94.
5. Petruzzello L, Iacopini F et al. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1379–91.
6. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (20): 2479–88.
7. Парфенов АИ. *Энтерология*. М.: МИА, 2009.
8. Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. и др. Роль иммунной системы в развитии структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при дивертикулезе. *Терапевт. арх.* 2011; 2: 29–33.
9. Потапова В.Б., Левченко С.В., Гудкова Р.Б. и др. Особенности регенерации эпителия толстой кишки при дивертикулезе. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. 2011; 152 (12): 708–11.
10. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника. *Пособие для врачей*. М., 2012.
11. Левченко С.В., Лазебник Л.Б., Потапова В.Б., Розогина В.А. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2013; 3: 24–31.
12. Mehmood MH, Aziz N, Gbayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Isapgubula*) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (5): 1460–71.
13. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1161–6.
14. Uebleke B, Ortiz M, Stange R. Cholesterol reduction using psyllium husks – do gastrointestinal adverse effects limit compliance? Results of a specific observational study. *Phytomedicine* 2008; 15 (3): 153–9.
15. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли. Механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *Рус. мед. журн.* 2009; 11 (2): 48–53.
16. Попова Е.В. Нарушение состава кишечной микрофлоры в механизмах формирования клинико-морфологических проявлений у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2012.
17. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических процессах различной локализации. М.–Тверь: Триада, 2011.
18. Раоченко В.Г., Добрица В.П., Селиверстов П.В. и др. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. *Уч.-метод. пособие*. СПб, 2012.
19. Tarsi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al. Mesalazine and/or lactobacillus cases in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 312–6.
20. Di Mario F, Comparato G, Fanigliulo L et al. Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl. 3): s155–9.
21. Gatta L, Vakil N, Vaira D et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (2): 113–9.

Выбор антигипертензивного препарата у больного артериальной гипертонией и патологией печени

Л.Б.Лазебник, И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И.Евдокимова Минздрава России; ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) в России и мире сегодня достигает высоких цифр: свыше 40% [1]. У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе у 30% – с патологией печени [2].

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности вирусных, алкогольных гепатитов и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые в исходе приводят к циррозу и также занимают ведущие позиции в структуре летальности. Женщины с избыточной массой тела составляют большинство среди пациентов с НАЖБП (65–80%), у 75% больных выявляется гепатомегалия. Распространенность НАЖБП составляет 3–58% среди населения в возрасте 40–60 лет. У 80–100% больных отмечается ожирение, у 58–83% – избыточная масса тела, у 50% – дислипидемия, у 25–75% – сахарный диабет типа 2.

По оценкам западных специалистов, НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени, составляя 20–30% в общей популяции [3]. Первичный неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) формируется у пациентов, страдающих висцеральным ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом типа 2 или нарушением толерантности к глюкозе. Можно отметить, что совокупность этих нарушений характерна для метаболического синдрома (МС) [4, 5].

АГ и болезни печени

В клинической практике часто встречается сочетание АГ и заболеваний печени, которые объединены не только большой распространенностью, но и едиными факторами риска (ФР), патогенетическими механизмами [6]. Клиницисты сталкиваются с целым рядом проблем, начиная от более тяжелого течения заболеваний и заканчивая затруднениями в терапии таких больных. Приходится находить компромиссы между эффективностью и безопасностью гипотензивных препаратов, просчитывать возможные лекарственные взаимодействия с учетом функционального состояния печени.

Изменение печеночного микросомального окисления и особенно его замедление могут сопровождаться сложными нарушениями процессов метаболизма и детоксикации, приводить к кумуляции в организме лекарственных препаратов с усилением или ослаблением их фармакологического эффекта [7, 8].

Известно, что к ФР АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом относятся ожирение, гиподинамия, курение, гиперлипидемия и алкоголь. Эти же ФР могут привести к метаболическому поражению печени и развитию НАЖБП. У лиц с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой. В подавляющем числе случаев АГ сочетается с центральным типом ожирения, которому сопутствуют такие состояния, как ИР, дислипидемия, что и послужило основанием для выделения их в отдельный МС. Доказано, что МС является предиктором поражения печени [9]. НАЖБП признана шестым критерием МС и самостоятельным ФР ССЗ. К общим патогенетическим

механизмам АГ и патологии печени можно отнести ИР и компенсаторную гиперинсулинемию.

НАЖБП является частым спутником сердечно-сосудистой патологии. Гепатоз и АГ рассматриваются как равнозначные проявления МС, распространенность которого в популяции достигает 30–40%. Показано, что АГ наряду с ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом может быть непосредственной причиной стеатоза печени [6]. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к гиперинсулинемии с нарастанием липолиза в жировой ткани, освобождением свободных жирных кислот (СЖК) и поступлением их в гепатоциты [10–12].

Избыточное накопление жира в гепатоцитах возникает вследствие повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости β-окисления СЖК в митохондриях печени, повышения синтеза ЖК в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности и экспорта триглицеридов в их составе из гепатоцитов [13].

Увеличение поступления СЖК в печень происходит за счет их высокого содержания в пище, высвобождения при липолизе жировой ткани, преобразования в ЖК избыточного количества углеводов, поступающих в печень.

Накопление жира в цитоплазме гепатоцитов происходит тогда, когда скорость образования в печени триглицеридов превышает скорость их утилизации [14]. Это приводит к оттеснению и сдавлению оргanelл, повреждению, растяжению и разрывам мембран печеночных клеток, что является причиной нарушения функции печени у больных с МС.

СЖК, являющиеся субстратом перекисного окисления липидов в гепатоцитах, повреждают митохондрии, лизосомы, клеточные мембраны и стимулируют коллагенообразование, образование телец Мэллори.

Усиление перекисного окисления липидов вследствие индукции цитохрома P-450 2E1 в печени приводит к увеличению потребления кислорода гепатоцитами и образованию активных форм кислорода в виде свободных радикалов.

Генетическая предрасположенность к формированию НАЖБП связана с накоплением токсичных СЖК в цитоплазме в результате дефектов β-окисления, обусловленного нарушением захвата карнитина гепатоцитом, который переносит ЖК в митохондрии.

В литературе имеются данные о влиянии **болезней печени** на сердечно-сосудистую систему. Интересны результаты недавнего исследования, продемонстрировавшего, что у пациентов с НАЖБП при прочих равных условиях значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [15].

Печень является основным метаболическим органом и может рассматриваться с позиции гликогенеза, обмена липидов, метаболизма лекарств и как орган-мишень ИР и атерогенной дислипидемии, а также как мишень для гепатотропных лекарств. Сегодня накоплено достаточно оснований, чтобы выделить НАЖБП как независимый ФР ССЗ [6].

Существует и обратная взаимосвязь, т.е. АГ в свою очередь усугубляет или провоцирует развитие жирового гепатоза АГ. Экспериментально подтверждено увеличение образования активных форм кислорода (супероксид анион) под действием ангиотензина II (АТ II). Продукты оксидантного стресса снижают активность оксида азота. АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к оксиду азота и в настоящее время признается его антагонистом. В этом свете становится очевидной необходимость патогенетической терапии ингибиторами ангиотензиопреобразующего фермента (ИАПФ), которые блокируют эффекты альдостерона.

Появляются новые данные о непосредственном положительном влиянии ИАПФ на состояние печеночной паренхимы. Интересна работа, показавшая, что течение вирусного гепатита С у пациентов с АГ более благоприятно, чем у нормотоников. Также показано, что в группе пациентов, получающих ИАПФ, при гистологическом исследовании печени выявлена меньшая степень фиброза и более низкий уровень транс-аминаз в сыворотке крови. Эти различия могут быть связаны с влиянием ИАПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и эффекты АТ II. Именно локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в регуляции фиброгенеза в печени, а также в патогенезе портальной гипертензии. ИАПФ и β-адреноблокаторы (β-АБ) остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в повседневной практике.

Выбор гипотензивного препарата

«Идеальный» гипотензивный препарат должен отличаться следующими свойствами:

- отсутствие гепатотоксичности;
- минимальное взаимодействие с другими лекарствами;
- отсутствие зависимости метаболизма препарата от функционального состояния печени;
- метаболическая нейтральность;
- положительное влияние на состояние печени.

При выборе антигипертензивного препарата (АГП) необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимуществ лекарственного средства в определенной клинической ситуации.

Как показали результаты многоцентровых рандомизированных исследований, ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества как в плане снижения артериального давления (АД), так и в плане эффективности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. При назначении любого из основных классов АГП есть свои «за» и «против».

В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Выбор того или иного АГП должен основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов в подобной клинической ситуации.

Однако рекомендуемые стандарты лечения АГ далеко не всегда учитывают состояние печени, хотя метаболизм многих лекарственных препаратов осуществляется именно там. Поэтому пациентам с АГ и сопутствующими заболеваниями печени необходимо дифференцированно назначать медикаментозную терапию.

По данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, за 3 года (1999–2001 гг.) в гепатологических отделениях были исследованы и пролечены 1200 больных циррозом печени (ЦП), среди них гипертоническая болезнь I–III стадии встречалась у 18,4% больных (практически у каждого пятого больного ЦП имелась АГ) [17].

Все группы лекарственных препаратов, применяющихся в лечении АГ, оказывают разное влияние на органы пищеварения. Это могут быть положительные эффекты. Например, использование β-АБ для профилактики кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода при ЦП, антагонистов кальция (АК) – при ахалазии кардии. Известно и отрицательное действие кардиологических препаратов: эрозивно-язвенное поражение желудка при применении ацетилсалициловой кислоты, усиление проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне приема АК (группы дигидропиридинов). В связи с этим необходима рациональная фармакотерапия, а иногда и многоцелевая монотерапия (возможность использовать системные эффекты одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем).

У больных с хроническими заболеваниями печени жирорастворимые препараты могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых средств у лиц без гепаторенального синдрома остается близка к стандартной [18–20].

При заболеваниях печени у больных АГ пролекарства в рекомендуемых дозах могут не оказывать достаточного гипотензивного эффекта, и для достижения целевого уровня АД требуется увеличение разовых и суточных доз препарата, поэтому при лечении АГ у больных с патологией органов пищеварения необходимо учитывать все фармакологические особенности разных групп гипотензивных препаратов.

Тиазидные диуретики мало метаболизируются в печени и почти полностью выводятся почками в неизменном виде.

В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид подвергается метаболизму в печени, поэтому с осторожностью должен применяться при лечении больных АГ с патологией печени. Строгий контроль показан больным ЦП (особенно с отеками или асцитом), так как повышается риск развития метаболического алкалоза и возможно усиление проявлений печеночной энцефалопатии.

Антагонисты кальция

Общими свойствами АК являются липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость (90–100%) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и единственный путь элиминации из организма – метаболизм в печени. В печени АК полностью метаболизируются до неактивных метаболитов, которые выводятся через почки и ЖКТ. Этими общими фармакокинетическими свойствами АК объясняется замедление их выведения из организма с возрастом, при дисфункции печени, при заболеваниях почек концентрация препаратов не меняется. Поэтому лицам старше 60–65 лет и больным ЦП разовую дозу или кратность приема АК рекомендуется уменьшить. С другой стороны, АК снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера [21]. При нарушении функции нижнего пищеводного сфинктера отсутствует полноценный барьер для рефлюкса кислого содержимого желудка в пищевод, что может обусловить развитие эзофагита. Так как заброс кислого желудочного содержимого в пищевод может вызвать кровотечение из варикозно-расширенных вен (желудочно-пищеводный рефлюкс особенно опасен у больных ЦП), применение дигидропиридинов нежелательно при ЦП, осложненном варикозным расширением вен пищевода [22].

β-АБ подразделяются в зависимости от их растворимости в жирах и воде на жирорастворимые (липофильные), водорастворимые (гидрофильные) и жироводорастворимые.

Липофильные β-АБ (бетаксоллол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол, небиволол и др.) бы-

стро и полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ, обычно метаболизируются в печени (80–100%) [23–25]. В печени они подвергаются метаболизму путем гидроксилирования и конъюгирования, превращаясь в метаболиты, которые эскретируются почками после превращения в водорастворимые вещества. У больных ЦП со сниженным печеночным кровотоком и печеночно-клеточной недостаточностью данные препараты способны к кумуляции в организме, так как они находятся в крови более продолжительное время из-за уменьшения активности печеночных ферментов, обуславливая большую частоту побочных эффектов [26–30]. По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных β -АБ необходимо уменьшать больным со сниженным печеночным кровотоком (пожилым лицам, больным с сердечной недостаточностью или ЦП).

Гидрофильные β -АБ (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно в незначительной мере (0–20%) метаболизируются в печени, следовательно, не требуют изменения дозы, а потому могут использоваться для лечения АГ у больных с патологией печени. При применении метопролола больным ЦП необходимо снижение дозы препарата во избежание кумулятивных эффектов и связанных с ним побочных реакций. Использование гидрофильного атенолола не требует коррекции дозы [31]. Некоторые препараты растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, биспролол, пиндолол) и имеют два пути элиминации – это печеночный метаболизм и почечная экскреция.

Такой сбалансированный клиренс данных β -АБ обуславливает безопасность при лечении АГ больных с сопутствующей патологией печени и низкую вероятность их взаимодействия с препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени.

Еще в 1980 г. D.Lebrec и соавт. сообщили, что длительное применение пропранолола в дозе, которая уменьшает частоту сердечных сокращений на 25%, снижает риск развития повторного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода у больных с портальной гипертензией. По сводным данным разных исследований, длительное назначение β -АБ больным ЦП приводит к снижению числа эпизодов первого или повторного кровотечения в среднем на 44% (по сравнению с контрольной группой), уменьшению смертности от кровотечения – на 42% и общей смертности – на 24%. Профилактическая эффективность (в частности, пропранолола и надолола) не зависела от этиологии и тяжести ЦП.

Одним из предполагаемых механизмов снижения давления в системе воротной вены, возможно, является уменьшение кровотока по печеночной и мезентериальной артериям в результате снижения сердечного выброса (β_1 -адреноблокада) и вазоконстрикции (β_2 -адреноблокада). Среди других возможных механизмов называют: 1) повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода, что приводит, с одной стороны, к уменьшению желудочно-пищеводного рефлюкса, а с другой – к сдавлению коллатеральных сосудов, кровоснабжающих варикозные узлы; 2) подавление активности ренин-ангиотензиновой системы и связанной с ней секреции альдостерона, которая обычно повышена при ЦП, особенно при наличии асцита [32]. Поэтому β -АБ могут применяться для профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. При давлении в воротной вене более 12 мм рт. ст. следует начинать терапию β -АБ независимо от степени расширения вен, стремясь поддерживать давление на уровне не выше 12 мм рт. ст. [33].

Несмотря на общий механизм действия, **ИАПФ** различаются по химической структуре, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, природе пролекарства, активности и фармакокинетическому профи-

лю, что очень важно учитывать при лечении больных с разной патологией органов пищеварения [34–36].

В гастроэнтерологической практике наибольший интерес представляет классификация, которая учитывает данные о физико-химических свойствах и фармакокинетических особенностях ИАПФ. Печень – основное место биотрансформации неактивных ИАПФ в активные диацидные метаболиты. Поэтому тяжелые заболевания печени могут оказывать существенное влияние на фармакокинетику неактивных ингибиторов. Например, у больных ЦП максимальная концентрация квинаприла уменьшается на 70%. Теоретически при ЦП наиболее безопасны гидрофильные ИАПФ (лизиноприл), которые не метаболизируются в печени. В связи с этим становится особенно актуальным использование АГП, не метаболизирующихся в печени, способных обеспечить у больных АГ с патологией ЖКТ адекватный контроль за АД в течение 24 ч [2].

При тяжелых заболеваниях печени уменьшается не только биотрансформация неактивных ИАПФ, но и превращение их активных диацидных метаболитов в неактивные соединения. Поэтому трудно предсказать изменения плазменных концентраций активных диацидных метаболитов разных неактивных ИАПФ у больных ЦП. Например, в отличие от квинаприла, плазменные концентрации диацидного метаболита трандолаприла – трандолаприлата у больных с патологией печени выше, чем у здоровых лиц. Поэтому пациентам с ЦП рекомендуется увеличивать дозу квинаприла, но уменьшать дозу трандолаприла.

Липофильные ИАПФ (каптоприл) обладают самостоятельной фармакологической активностью, но в печени подвергаются дальнейшим превращениям с образованием фармакологически активных дисульфидов, которые выводятся путем почечной экскреции. Липофильные пролекарства (фармакологически неактивные) становятся активными диацидными метаболитами после метаболизма в печени, затем трансформируются в неактивные соединения [37]. У больных с патологией печени эти процессы нарушены, а при снижении кровотока в печени отмечается задержка конверсии пролекарства в его активную форму при первом прохождении через нее [38]. Соответственно, при заболеваниях печени препараты, нуждающиеся в трансформации для приобретения активности, действуют слабее [39].

Результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют, что важным критерием при выборе ИАПФ у больных с патологией печени является биологическая активность препарата. Как показано нами в ранее опубликованных работах, эналаприл, являясь фармакологически неактивным пролекарством, метаболизируется в печени для приобретения активности, а лизиноприл непосредственно обладает биологической активностью. Поэтому гипотензивный эффект лизиноприла у больных АГ и ЦП был более выражен по сравнению с таковым при лечении эналаприлом. По данным суточного мониторирования АД, применение эналаприла и лизиноприла в дозе 10 мг привело к эффективному снижению АД у 23,3 и 53,3% из обследованных больных АГ и ЦП соответственно. Показатели фармакокинетики после приема лизиноприла у больных ЦП и без патологии печени достоверно не отличаются [17, 40].

На фоне терапии β -АБ у всех больных АГ независимо от назначенного препарата (липофильный метопролол или гидрофильный атенолол) отмечена нормализация АД. Эпизоды брадикардии при лечении атенололом выявлены у 14,44% больных, а при терапии метопрололом – у 22,22%. У больных АГ с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, подвергающегося печеночному метаболизму [41, 42].

В зависимости от наличия активного метаболита **блокаторы AT₁-рецепторов** разделяются на пролекарства (лозартан, кандесартан, тазосартан), которые становятся активными после метаболических превращений в печени, и активные лекарственные вещества (валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан), которые обладают фармакологической активностью. Соответственно, при лечении АГ у больных с патологией печени предпочтение отдается активным блокаторам AT₁-рецепторов, которые выводятся в неизменном виде. Данные препараты также не влияют на активность печеночного цитохрома P-450, что определяет низкий риск взаимодействия их с другими препаратами.

Таким образом, при патологии органов пищеварения лечение больных АГ препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму, должно проводиться с осторожностью. Это связано с тем, что данные препараты могут находиться в крови больных более продолжительное время, что может способствовать развитию нежелательных явлений [43]. То есть при лечении больных АГ с патологией печени становится особенно важным использование АПП, не метаболизирующихся в печени и не ухудшающих ее функциональное состояние [44].

Таким образом, проблема адекватного контроля АД, органопротекции органов-мишеней и достижения максимально низкого сердечно-сосудистого риска при сочетании АГ и патологии печени может быть успешно решена только при правильном выборе АПП, его дозы и при рациональном сочетании с другими лекарственными средствами.

Пациенты с АГ и патологией печени, как правило, требуют комплексного подхода, направленного не только на снижение АД, но и на такие важные патогенетические механизмы, как ИР, дислипидемия, системное воспаление. При выборе лекарственного препарата врач руководствуется патогенетическими механизмами основного заболевания и наличием сопутствующей патологии.

Согласно принципам рациональной фармакотерапии (по Д.Лоуренсу) врач должен ставить перед собой среди многих других и такие вопросы:

1. Какой должна быть схема медикаментозного лечения в зависимости от функционального состояния организма (в первую очередь почек, печени)?
2. Превосходит ли возможность предполагаемого улучшения вероятность ущерба и опасность возникновения побочного действия лекарственного средства?

Литература

1. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
2. Лазебник ЛБ, Михеева ОМ, Комиссаренко ИА и др. Особенности лечения больных АГ ингибиторами АПФ при патологии органов пищеварения. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2007; 4: 47–55.
3. Bedogni G, Miglioli L, Masulli F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
4. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология.* (Прил.) 2011; 1: 34–7.
5. Маев ИВ, Дичева ДТ. Неалкогольный стеатогепатит: лечить или не лечить? *Cons. Med. Гастроэнтерология.* (Прил.) 2009; 2: 6–8.
6. Костюкович ОИ. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках контроля. *РМЖ. Кардиология.* 2011; 7: 338–43.
7. Murray M, Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics. *Curr Opin Mol Ther* 2006; 8 (6): 480–6.
8. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition.* Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992; p. 322–56.
9. Nagaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722–8.
10. Буеверов АО, Богомолов П.О., Маевская МВ. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевт. архив.* 2007; 79 (8): 88–92.
11. Драткина ОМ, Смирин ВИ, Ивашкин ВТ. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. *Лечащий врач.* 2010; 5: 7–10.

12. Корнеева ОН, Драткина ОМ, Павлов ЧС и др. Неалкогольный гепатит при метаболическом синдроме. *Cons. Med. Гастроэнтерология.* (Прил.) 2009; 2: 18–21.
13. Буеверов ЕЛ, Драткина ОМ, Ивашкин ВТ. Атерогенная дислипидемия и печень. *Рос. мед. вестн.* 2008; 13 (1): 17–23.
14. Григорьев ПЯ. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика. *Рус. мед. журн.* 2002; 4 (1): 30–1.
15. Fallo F, Dalla Pozza A et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19 (9): 646–53.
16. Tarquini R, Lazzeri C, Boddì M. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists. *Review. Italian, Rome: G Ital Cardiol* 2010; 11 (9): 660–9.
17. Комиссаренко ИА, Лазебник ЛБ, Михеева ОМ. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* (Прил. 1). 2009; 8 (6): 239.
18. Каркищенко НН, Хоронько ВВ, Сергеева СА, Каркищенко ВН. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001; с. 337–9.
19. Лоуренс ДР. *Клиническая фармакология.* М.: Медицина, 1991; 320.
20. Лупанов В. П. Лечение артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (1): 26–30.
21. Blackwell IN, Castell DO. Oesophageal chest pain: a point of view. *Gut* 1984; 25 (16): 1–7.
22. Комиссаренко ИА. Особенности лечения ишемической болезни сердца у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. архив.* 2006; 78 (2): 72–6.
23. Лупанов В. П. Роль β-адреноблокаторов в лечении и прогнозе жизни больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (10) [154]: 450–7.
24. Кукес ВГ, Стародубцев АК. *Клиническая фармакология и фармакотерапия.* М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; с. 227.
25. Белоусов ЮБ. Место метопролола в лечении хронической сердечной недостаточности. *Фарматека.* 2002; 4: 33–43.
26. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Тищенко ИФ. Сравнительное исследование биоэквивалентности двух лекарственных форм метопролола. *Фарматека.* 2004; 2: 68–73.
27. Godbillon J, Gerardin A, John VA, Theobald W. Comparative pharmacokinetic profiles of metoprolol and chlorthalidone administered alone or in combination to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 (5): 655–60.
28. Haria M, Plosker GL, Markham A. Felodipine/metoprolol: a review of the fixed dose controlled release formulation in the management of essential hypertension. *Drugs* 2000; 59 (1): 141–57.
29. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh CG et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990; 30 (Suppl. 2): 2–16.
30. Sandberg A, Ragnarsson G. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol – metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 (Suppl.): 3–7.
31. Михеева ОМ. Особенности лечения больных артериальной гипертензией при хронических заболеваниях печени и верхних отделов пищеварительного тракта β-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
32. Сидоренко БА, Преображенский ДВ. Бета-адреноблокаторы. М., 1999.
33. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401.
34. Данковцева ЕН, Замейщиков ДА. Зофеноприл: осталось ли место для еще одного ингибитора АПФ. *Фарматека.* 2006; 5: 24–8.
35. Гильярвский СР. Ингибиторы АПФ в эпоху доказательной кардиологии. *Трудный пациент.* 2006; 12 (4): 2–7.
36. Hunt SA. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1–82.
37. Савенков МП, Иванов СН, Боецова МА, Михайлузова МП. Коррекция повышенного артериального давления в утренние часы с помощью ингибиторов АПФ. *Гедон Рихтер* в СНГ. 2001; 4 (8): 27–30.
38. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35: 646–69.
39. Кушаковский МС. Гипертоническая болезнь. СПб.: Сотис, 1995; с. 253.
40. Комиссаренко ИА, Михеева ОМ, Дроздов ВН и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. *Cons. Med.* 2007; 9 (11): 72–5.
41. Михеева ОМ, Лазебник ЛБ, Дроздов ВН, Комиссаренко ИА. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (2): 169–74.
42. Михеева ОМ, Лазебник ЛБ, Комиссаренко ИА. Лизиноприл при лечении артериальной гипертензии у больных с патологией органов пищеварения. *Лечащий врач.* 2012; 7: 72–7.
43. Сторожаков ГИ, Эттингер ОА. Особенности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных с клинически значимым поражением печени. *Сердце.* 2002; 4 (6): 300–3.
44. Драткина ОМ, Маевская МВ, Корнеева ОН и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности дартрила (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Рос. мед. вестн.* 2004; 2: 39–42.

Пробиотики в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

Ю.П.Успенский¹, Н.В.Барышникова^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России;

²СПб ГБУЗ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы

В настоящее время все более актуальным становится использование пробиотиков в лечении пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori*. Изменения микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играют немаловажную роль в патогенезе хеликобактериоза, как и других терапевтических инфекций, что является патогенетическим обоснованием использования пробиотических препаратов у данной категории больных [1]. Для хеликобактериоза применимы постулаты теории патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями [2]:

- нормальный биоценоз организма – одно из решающих условий здоровья;
- терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью, и для формирования патологии требуется участие других факторов – «факторов риска»;
- активация эндогенной микрофлоры, ранее сосуществовавшей в организме по принципу мутуализма и комменсализма, – завершающий этап снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний;
- формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунобиологическими свойствами активированной микрофлоры (терапевтические инфекции) и морфофункциональными особенностями органа.

Согласно этой теории, с одной стороны, нарушения микробиоценоза пищеварительной трубки потенцируют развития заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. С другой – длительное персистирование инфекции в организме человека, а также использование антихеликобактерной терапии способствуют нарушению эндоэкологии пищеварительной трубки, т.е. развитию дисбиоза, а именно: дисбиоза кишечника. Развитие качественных и количественных изменений микробиоценоза ЖКТ является основой для нарушения главных функций микрофлоры, это приводит к драматическим последствиям, в том числе метаболическим и иммунологическим нарушениям, что затрудняет борьбу организма человека с инфекцией *H. pylori*. Следовательно, хеликобактериоз и дисбиоз ЖКТ можно рассматривать как звенья одного патогенетического процесса с формированием системных процессов дисрегуляции на уровне макроорганизма. С целью всестороннего изучения хеликобактериоза важным аспектом является анализ возможных взаимосвязей между *H. pylori* и другими представителями микрофлоры ЖКТ.

Инфекция *H. pylori* и нарушения микробиоценоза ЖКТ

Установлено, что наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка потенцирует развитие нарушений микрофлоры гастродуоденальной зоны, характеризующихся увеличением роста мукозной флоры в целом с появлением и/или увеличением количества условно-патогенных бактерий, грибов рода *Candida* и микроорганизмов с патогенными свойствами (золотистый стафилококк, стрептококки и др.), а также снижением

уровня представителей нормофлоры в виде лактобацилл (табл. 1).

При оценке частоты встречаемости и степени выраженности изменений кишечного микробиоценоза при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях в ряде работ установлено следующее:

1. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *H. pylori*, дисбиоз кишечника присутствует в 100% случаев, преимущественно дисбиоз 2-й степени тяжести (69%) [4]. При этом степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка достоверно связана с повышением количества бактериоидов ($p < 0,05$) и обратно пропорциональна содержанию бифидобактерий ($p < 0,05$) в кишечном содержимом [4].
2. При хроническом гастродуодените (ХГД), ассоциированном с *H. pylori*, дисбиоз кишечника встречается в 80–100% случаев с преобладанием 2-й (52%) и 3-й (36%) степеней тяжести [5, 6]. У данной категории больных степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки тела желудка достоверно связана со снижением содержания бифидобактерий ($p < 0,05$) в кишечном содержимом [5].
3. У пациентов с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, определяются достоверно более высокая степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и более выраженная степень дисбиоза кишечника, чем у здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori*. У данной категории больных уровень бифидобактерий и лактобацилл в толстой кишке был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев, тогда как уровень условно-патогенных микроорганизмов и стафилококков был достоверно выше [5].

Взаимосвязь инфекции *H. pylori* и нарушений микробиоценоза ЖКТ прослеживается и на генетическом уровне. По данным наших собственных исследований, посвященных этому вопросу, были выявлены следующие генетико-микробиологические корреляции между *cag*-статусом *H. pylori* (исследовались гены *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagH* методом полимеразной цепной реакции) и уровнем разных бактерий в толстой кишке у

Таблица 1. Микрофлора слизистой оболочки желудка в норме и при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях гастродуоденальной зоны [3]

Микроорганизмы	Частота выделения, %			
	У здоровых людей	При ЯБЖ	При ЯБДК	При ХГД
<i>Staphylococcus</i> spp.	61,1	79,2	100	96,2
<i>Streptococcus</i> spp.	55,5	58,3	70,8	62,9
<i>Micrococcus</i> spp.	16,7	33,3	40,6	23,1
<i>Corynebacterium</i> spp.	16,7	37,5	23,6	11,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,7	20,8	66	57,7
<i>Veilonella</i> spp.	–	20,8	17	8,3
<i>Candida</i> spp.	22,2	33,3	44,3	38,5
<i>Lactobacillus</i> spp.	50	29,2	48,1	34,6

Примечание. ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

больных с ХГД: наличие гена *cagA+* сопряжено с повышенной концентрацией в кишечнике *Citrobacter* spp. ($r=0,31$; $p=0,095$); гена *cagC+* – *Enterobacter* spp. ($r=0,35$; $p=0,054$); гена *cagH+* – *Citrobacter* spp. ($r=0,33$; $p=0,073$). При проведении подобного исследования у детей выявлены корреляции в отношении гена *cagA+*, наличие которого сочеталось со снижением уровня бифидобактерий ($r=0,82$; $p<0,05$), лактобацилл ($r=0,77$; $p<0,05$) и бактериоидов ($r=0,87$; $p<0,05$). Следовательно, инфицирование макроорганизма *cagA+*-штаммами *H. pylori* может рассматриваться как фактор, инициирующий и усугубляющий нарушения микробиоценоза толстой кишки. С другой стороны, можно предположить, что при наличии дисбиоза кишечника повышается вероятность инфицирования более патогенными штаммами *H. pylori* [7].

Пробиотики в схемах антихеликобактерной терапии

Общность механизмов развития хеликобактериоза желудка и дисбиоза кишечника подтверждает и тот факт, что препараты, улучшающие состояние микробиоценоза кишечника, в составе комплексной эрадикационной терапии способствуют повышению процента эффективной эрадикации *H. pylori* [4–6, 8–10].

Важным аргументом в пользу назначения пробиотиков в схемах антихеликобактерной терапии является упоминание о них в постулатах IV Маастрихтского консенсуса (2012 г.), где указано, что «...некоторые пробиотики и пребиотики продемонстрировали многообещающие результаты при их использовании в качестве адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов)» [11].

Эффективность пробиотиков может быть обусловлена не только протективным действием на фоне антибактериальной терапии по отношению к симбионтной микрофлоре кишечника и профилактическим эффектом в отношении развития антибиотикоассоциированной диареи и индукции (прогрессирования) дисбиоза кишечника, но и самостоятельным противохеликобактерным действием за счет синтеза бактериоцинов, нарушающих целостность клеточной стенки *H. pylori*, и стимуляции системы иммунитета организма человека [1].

Нами предлагается схема основных механизмов влияния пробиотиков на *H. pylori* (см. рисунок).

Результаты исследований

Существует множество российских и зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков в качестве средств эрадикации. В ряде работ установлено, что назначение пробиотиков совместно с антихеликобактерными препаратами увеличивает процент успешной эрадикации и снижает частоту побочных эффектов антихеликобактерной терапии, а следовательно, повышает приверженность пациентов лечению [1]. В.М.Бондаренко и соавт. изучали антагонистическое действие лактобацилл на *H. pylori* [12]. Перспективным считается использование в качестве дополнительных средств эрадикационной терапии как *Lactobacillus*, так и *Bifidobacterium*, которые выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к адгезии к эпителиальным клеткам желудка. Последние исследования показали, что дополнительное назначение пробиотических штаммов *Bacillus* spp. и *Streptococcus faecium* к стандартной эрадикационной терапии улучшает комплаенс, снижает частоту и выраженность побочных эффектов, повышает эффективность эрадикации микроба [1]. В Тайване назначение йогурта, содержащего бифидобактерии и лактобациллы, в течение 4 нед перед эрадикацией способствовало увеличению эффективности лечения по сравнению со стандартной квадротерапией 2-й линии (90,8 и 76,6% соответственно) [13].

При проведении масштабного метаанализа по сравнению эффективности стандартной эрадикационной терапии с пробиотиками и без пробиотиков также установлено, что при дополнительном назначении пробиотиков имеют место значительное снижение побочных явлений антибиотикотерапии и существенное повышение процента успешной эрадикации [14]. Отмечены достоверное повышение эффективности антихеликобактерной терапии и снижение частоты побочных эффектов (диарея, тошнота, нарушение вкуса) при одновременном назначении стандартной тройной терапии, пробиотика и бычьего лактоферрина [15]. Два метаанализа показали сходные результаты, подтвердившие, что использование лактоферрина повышает эффективность тройной стандартной терапии [16, 17].

Согласно нашим данным, дополнительное использование пробиотиков на основе *Enterococcus faecium* L-3, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp.



достоверно повышает эффективность стандартной эрадикационной терапии [7].

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с ХГД, ЯБДК вне обострения, а также больным, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков в качестве монотерапии для эрадикации *H. pylori* [6, 7]. При использовании в качестве монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у пациентов с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, в стадии обострения эрадикация была достигнута в 48% случаев [18]. Другими авторами были получены данные, что использование пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [19]. Эти цифры достаточно высоки, особенно, если вспомнить, что к антибактериальным препаратам у *H. pylori* развивается устойчивость.

Данные об использовании некоторых пробиотиков в лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний представлены в табл. 2.

В 2010 г. д-ром мед. наук, профессором Ю.П.Успенским были выдвинуты основные положения назначения пробиотиков пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, которые могут быть основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии [7]:

1. Пробиотическая терапия не является компонентом эрадикационной терапии, следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.
2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность пробиотической терапии не регламентируется жесткими временными рамками.
3. При назначении пробиотической терапии больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.
4. Основные цели использования пробиотической терапии при проведении эрадикации:
 - а) протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
 - б) усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).
5. Возможные варианты назначения пробиотической терапии пациентам с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями:
 - а) презэрадикационная пробиотическая терапия: назначается за 3–4 нед до проведения эрадикации.

Цель: реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;

- б) ко-эрадикационная пробиотическая терапия: назначается одновременно (7–10–14 дней) с эрадикационной терапией. Цель: повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;
- в) постэрадикационная пробиотическая терапия: назначается на период 3–4 нед после проведения эрадикации. Цель: восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *H. pylori*;
- г) монотерапия пробиотиками при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем, или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики: назначается на период не менее месяца.

С позиций доказательной медицины обоснованным является использование пробиотиков на основе непатогенных дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii*. Они продемонстрировали высокую эффективность и безопасность, что связано как с их пробиотической активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов, так и с иммуномодулирующим действием. По данным зарубежных авторов, важнейший позитивный эффект *S. boulardii* в лечении хеликобактериоза заключается в результативном купировании побочных эффектов антибиотикотерапии (тошнота, диарея), что позволяет пациентам не прерывать лечения преждевременно [22].

Эффективность Энтерола – препарата на основе *S. boulardii* – в отношении профилактики развития антибиотикоассоциированной диареи подтверждена результатами двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, в одном из исследований с участием 388 пациентов частота диареи в группе больных, принимавших *S. boulardii* на фоне антибиотиков, составила 4,5% против 17,5% в группе плацебо. В двух других исследованиях (180 и 193 пациента) эти величины составили 9,5% против 22% и 7,2% против 14,6% соответственно [23].

Метаанализ использования *S. boulardii* в качестве дополнения к стандартной тройной терапии показал многообещающие результаты (отношение шансов 0,46; 95% доверительный интервал 0,3–0,7) [21]. В данной работе были проанализированы результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1307 пациентов, включая 90 детей, и установлено, что *S. boulardii* достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи на 53% и увеличивает частоту эрадикации *H. pylori* на 13% [21].

Все изложенное предопределяет актуальность дальнейшего изучения эффективности применения про-

Таблица 2. Опыт использования пробиотиков для достижения эрадикации *H. pylori* [1, 2, 6–8, 20, 21]

Пробиотики в составе комплексной эрадикационной терапии	Пробиотики в качестве монотерапии
<i>Bacillus clausii</i> (E.Nista и соавт., 2004)	<i>Lactobacillus salivarius</i> (Y.Aiba, 1998)
<i>Lactobacillus casei</i> (A.Tursi и соавт., 2004; J.Sykora и соавт., 2005)	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1, <i>L. casei</i> YIT 9029, <i>Lactobacillus amylovorus</i> DCE 471 (L.Avonts и соавт., 2001)
<i>Lactic acid bacteria</i> (E.Plewinska и соавт., 2005)	<i>Lactobacillus gasseri</i> (I.Sakamoto и соавт., 2001)
<i>B. subtilis</i> (E.И.Ткаченко и соавт., 2005, 2006; S.Park и соавт., 2007)	<i>L. acidophilus</i> (F.Canducci и соавт., 2002)
<i>Bifidobacterium</i> (E.И.Ткаченко и соавт., 2004)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> (C.Wendakoon и соавт., 2002)
<i>Lactobacillus</i> spp. (A.Armuzzi, F.Gremonini и соавт., 2005; D.Lesbros-Pantoflickova и соавт., 2007)	<i>E. faecium</i> (B.И.Симаненков и соавт., 2004; E.И.Ткаченко и соавт., 2006)
<i>E. faecium</i> (B.И.Симаненков и соавт., 2004; E.И.Ткаченко и соавт., 2006)	<i>S. boulardii</i> (Y.Vandenplas и соавт., 2005; H.Szajewska и соавт., 2010)
<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>L. casei</i> (C.Goldman и соавт., 2006)	<i>B. subtilis</i> (Ю.П.Успенский и соавт., 2013)
<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>E. faecium</i> (Э.П.Яковенко, П.Я.Григорьев, 2005)	

биотиков в схемах эрадикационной терапии, назначение которых может стать возможным перспективным путем оптимизации лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Литература

1. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. проф. Е.И.Ткаченко, проф. А.Н.Суворова, проф. Ю.П.Успенского. 3-е изд., исправленное и дополненное. СПб: ИнформМед, 2013.
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб: СпецЛит, 2006.
3. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастродуоденит и эзофагит в аспекте дисбактериоза гастродуоденальной зоны. Тверь: Триада, 2004.
4. Захарченко М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2003.
5. Барышникова Н.В. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза кишечника и коррекция его нарушений у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2006.
6. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и симбиотической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004.
7. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011.
8. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности. *Клин. питание*. 2005; 1: 14–20.
9. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22 (10): 984–8.
10. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (8): 1077–86.

11. Malfertbeiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
12. Баженов Л.Г., Бондаренко В.М., Лыкова Е.Ф. и др. Изучение антагонистического действия лактобацилл на *Helicobacter pylori*. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1999; 3: 89–91.
13. Sheu BS, Cheng HC, Kao AW et al. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradication residual *Helicobacter pylori* after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864–9.
14. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155e68.
15. De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 951–6.
16. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 97e107.
17. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 720e30.
18. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. *SagA*-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 1: 11.
19. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (Suppl. 2): S81–83.
20. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Мед-практика, 2003.
21. Szajewska H, Horvath A, Pivowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1069–79.
22. Lijschitz C. *Saccharomyces boulardii*: a rediscovered probiotic. *Standardy medyczne. Pediatria* 2010; 7 (5–6): 2–10.
23. Белоусова Е.Л. *Saccharomyces boulardii* в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач*. 2009 [электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/05/9228940>



КОНКУРС	
НА ЗАМЕЩЕНИЕ ДОЛЖНОСТЕЙ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ ГБУЗ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ИМ. Л.И.СВЕРЖЕВСКОГО» ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ	
ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ	
Руководитель отдела	1,0 ставка (канд. мед. наук)
ОТДЕЛ СУРДОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННЕГО УША	
Руководитель отдела	1,0 ставка (канд. мед. наук)
ОТДЕЛ МИКРОХИРУРГИИ УША	
Младший научный сотрудник	1,0 ставка
ОТДЕЛ МИКРОХИРУРГИИ ГОРТАНИ И ФОНИАТРИИ	
Младший научный сотрудник	1,0 ставка
<p>К участию в конкурсе приглашаются специалисты, проживающие в Москве и Московской области. Срок конкурса – 1 месяц со дня опубликования. Обращаться по адресу: 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2. Отдел кадров, телефон: 8 (495) 633-93-46. Заместитель директора по научной работе: Н.Л.Кунельская</p>	

Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма?

Г.Л.Юрнев¹, А.А.Самсонов¹, Т.В.Юрнева-Тхоржевская², И.В.Маев¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²Лаборатория пульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) развивается при повторяющемся забросе в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода и появлением типичных клинических симптомов. Факторами, предрасполагающими к появлению патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), являются:

- нарушения барьерной функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в том числе при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- снижение давления в НПС или учащение его спонтанных расслаблений (в норме переходящие расслабления НПС способствуют освобождению желудка от воздуха, проглоченного во время еды).

Классификация, предложенная Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Бангкоке (2002 г.), разделила понятия «эрозивная ГЭРБ», при которой рефлюкс-эзофагит сопровождается эрозивно-язвенным поражением СО пищевода, и «неэрозивная рефлюксная болезнь» (НЭРБ), при которой имеют место только катаральные изменения либо эндоскопические проявления полностью отсутствуют. Одним из решений Всемирного конгресса в Монреале (2005 г.) было уточнение обсуждавшегося ранее вопроса о разделении проявлений заболевания на пищеводные и внепищеводные синдромы. К первым относят типичные рефлюксные симптомы (изжога, регургитация, отрыжка, дисфагия, одинофагия и др.), рефлюксную боль в грудной клетке и состояния с органическим поражением пищевода (рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода). Внепищеводные проявления подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ достоверно установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма – БА, эрозия зубной эмали), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [48].

Именно внепищеводная симптоматика все больше привлекает внимание врачей в последние годы, поскольку она нередко доминирует в клинической картине ГЭРБ, затрудняет ее диагностику, приводит к ошибкам в терапии и, следовательно, негативно сказывается на качестве жизни пациентов и прогнозе заболевания.

Респираторная симптоматика на фоне ГЭРБ часто встречается в клинической практике, при этом наибольшее значение имеют кашель и бронхоспастический синдром [2, 4, 24, 37, 49]. С другой стороны, установлена высокая распространенность ГЭР среди больных БА, а также приводятся убедительные данные о взаимном влиянии этих патологических состояний друг на друга [1, 2, 4].

Клиническая взаимосвязь ГЭРБ и БА

Серьезное изучение взаимосвязи между патологией верхнего отдела пищеварительного тракта и нарушениями со стороны бронхолегочной системы началось в последние 30–35 лет. Это стало возможным после широкого внедрения в клиническую практику метода 24-часовой рН-метрии, позволяющей достоверно регистрировать и количественно описывать кислые ГЭР и щелочные дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы. Было установлено, что заброс кислого желудочного содержимого в пищевод, приводящий к снижению в его просвете рН, может служить причиной разных внепищеводных симптомов, в том числе связанных с поражением органов дыхания. C.Ruhl и J.Everhart выполнили крупное когортное популяционное исследование, наблюдая за больными с ГЭРБ (более 8500 человек) в течение 20 лет. Было показано, что даже у тех пациентов, у которых в начале исследования не была диагностирована бронхолегочная патология, к концу периода наблюдения значительно увеличился риск госпитализации из-за разного рода заболеваний органов дыхания [38]. В исследовании H.El-Serag и соавт. на большом клиническом материале (1366 больных) было установлено, что у пациентов с эрозивным эзофагитом и стриктурой пищевода риск развития БА и хронической обструктивной болезни легких почти в 2 раза выше, чем у лиц без поражения пищевода [16].

Эпидемиологические исследования определили, что частота встречаемости классических симптомов ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка, регургитация, боль в эпигастрии и дисфагия) значительно выше среди больных БА, чем в общей популяции [8, 18, 24, 37, 49]. По разным оценкам, распространенность симптомов ГЭРБ среди больных БА составляет от 33 до 87,3% [2, 24, 37]. В частности, S.Harding и соавт. выявили клинические симптомы ГЭРБ у 164 (82%) из 199 больных БА [22]. Помимо этого, была отмечена высокая частота сочетания ГЭРБ с кашлем (90,5%) и другими респираторными симптомами (78,8%), которые считали совпадающими с рефлюксом, если значение рН в пищеводе ниже 4 отмечалось одновременно с респираторным событием или за 5 мин до его начала.

G.Gatto и соавт. выявили зависимость тяжести течения БА от выраженности рефлюксов: частые симптомы ГЭРБ наблюдались у 70, 46 и 30% больных БА соответственно тяжелого, среднетяжелого и легкого течения [19]. Горизонтальное положение тела и прием пищи были ассоциированы с учащением и утяжелением симптомов астмы. В течение 6 мес перед исследованием 27% пациентов принимали антисекреторные препараты, а при тяжелом течении БА таких больных было 68%.

При анализе данных рН-метрии у больных БА было выявлено более длительное воздействие кислого содержимого желудка на СО пищевода, в том числе и в

ночное время, по сравнению с группой контроля [43]. Приведенные данные позволяют рассматривать ГЭР в качестве дополнительного негативного фактора, влияющего на тяжесть течения БА. С другой стороны, лечение ГЭРБ может приводить к улучшению контроля над астмой, сопоставимому с усилением базисной терапии (увеличением дозы ингаляционных глюкокортикостероидов) [6, 25]. Было также установлено, что патологические ГЭР и рефлюкс-эзофагит у больных БА чаще выявляются в фазу обострения заболевания. С.И.Эрдес и А.В.Новикова, обследуя страдающих БА детей, выявили признаки эзофагита в фазу ремиссии, во время приступа и в периоде после приступа соответственно в 24, 35,6 и 33,3% случаев [9]. Кроме того, было установлено, что частота выявляемых эпизодов ГЭР напрямую зависит от длительности течения астмы [1].

Есть данные, что у пациентов с сочетанием БА и ГЭРБ имеется взаимное отягощение этих патологических состояний [1, 7], в том числе ГЭР способствуют развитию плохо контролируемой БА [11, 25]. Однако при этом важно отметить, что почти в 1/3 случаев у больных БА имеют место «немые рефлюксы», которые регистрируются с помощью инструментальных методов, но при этом никак не ощущаются пациентами субъективно [39]. Это создает дополнительные трудности в диагностике ГЭРБ у больных БА и свидетельствует о необходимости тщательного обследования у данной категории пациентов верхних отделов пищеварительной системы.

Патогенетические аспекты сопряженности ГЭРБ и БА имеют две стороны: механизмы, предрасполагающие к развитию БА на фоне ГЭРБ, и механизмы, способствующие развитию ГЭРБ у больных БА.

Патогенетические механизмы развития БА на фоне ГЭРБ

Выделяют два основных патогенетических аспекта влияния ГЭРБ на симптомы и течение БА: рефлекторный механизм, опосредуемый ветвями блуждающего нерва, и микроаспирация рефлюксата в дыхательные пути – ДП (рис. 1).

Рефлекторный механизм

Пищевод и бронхиальное дерево развиваются из одного зародышевого листа (энтодермы), имеют сходную иннервацию разными ветвями блуждающего нерва и, соответственно, для них характерна определенная согласованность функций. Поэтому раздражение СО пищевода кислым желудочным содержимым при ГЭР способно вызывать спазм гладкой мускулатуры ДП, опосредованный через *n. vagus*. При воздействии кислоты на дистальные отделы пищевода афферентные нервные импульсы по ветвям блуждающего нерва направляются в центральную нервную систему (в область ствола мозга), а оттуда по эфферентным путям возвра-

щаются не только к пищеводу, но могут поступать и в другие органы, имеющие парасимпатическую иннервацию, в том числе в бронхи.

Рефлекторная теория бронхоспазма была подтверждена во многих клинических исследованиях. L.Mansfield и соавт. проводили перфузию пищевода соляной кислотой (HCl) пациентам, страдавшим БА и рефлюкс-эзофагитом, что вызывало возрастание легочного сопротивления и быстрое его снижение после стихания симптомов рефлюкса [31]. Во многих других исследованиях были продемонстрированы увеличение бронхиального сопротивления, повышение степени реактивности бронхов (по результатам ингаляционного теста с метахолином) [49] и развитие бронхоконстрикции после воздействия кислоты на СО пищевода. Значительно реже выявлялось нарушение спирометрических показателей: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, пиковой скорости выдоха (ПСВ), жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, максимальных объемных скоростей (МОС) на уровнях 25, 50 и 75% форсированной жизненной емкости легких – МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ и др. [39].

В значительно меньшем числе работ при выполнении кислотной перфузии пищевода [17] либо при рН-метрической регистрации спонтанных кислотных рефлюксов [14] у больных БА не было выявлено динамики респираторных симптомов, показателей пикфлоуметрии (ПФМ) или потребности в бронхолитиках.

По мнению Р.И.Плешко и соавт., ведущей причиной обструктивных нарушений у больных с патологическими ГЭР могут быть obturierende слизистые пробки, образующиеся за счет гиперпродукции бокаловидными клетками бронхиального эпителия вязкого секрета [7]. Поскольку процесс образования слизи в бронхах стимулируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы, то данный феномен (как и повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, о котором шла речь ранее) может быть следствием опосредуемой вагусом рефлекторной реакции, запускаемой раздражением СО пищевода желудочным рефлюксатом. Поскольку частота ГЭР возрастает в ночное время, а образующаяся бронхиальная слизь воздействует на ирритантные рецепторы ДП, то это способно объяснить преобладание ночных приступов кашля и диспноэ у больных ГЭРБ-индуцированной БА.

Таким образом, триггерная роль ГЭР в развитии приступов удушья заключается в том, что при раздражении окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода желудочным соком индуцируется бронхоконстрикция и/или гиперсекреция слизи. Этот рефлекторный механизм рассматривается как один из основных патогенетических аспектов сопряженности ГЭРБ и БА.

Механизм микроаспирации

Впервые случай бронхоспазма, вызванный аспирацией желудочного содержимого в бронхи, был описан С.Mendelsohn в 1946 г. [33]. В дальнейшем в опытах на кошках было продемонстрировано, что поступление HCl в трахею вызывает увеличение легочного сопротивления в 4,65 раза, тогда как орошение ею пищевода повышает данный показатель только в 1,5 раза. Это свидетельствует о том, что микроаспирация HCl является более сильным фактором бронхоспазма, ассоциированного с ГЭРБ, чем просто кислотное раздражение пищевода [47]. При одновременном выполнении рН-метрии трахеи и пищевода с параллельным проведением ПФМ у больных БА, ассоциированной с ГЭРБ, было показано, что снижение рН в трахее с 7,1 до 4,1 сопровождается одновременным снижением ПСВ более чем на 20% (84±16 л/мин). В случаях ГЭР без признаков аспирации уровень падения ПСВ отличается на



порядок (8±4 л/мин) [26]. Таким образом, связь микроаспирации HCl со стимуляцией рефлексогенных зон СО бронхов также вполне определено доказана.

В реальной жизни, по-видимому, действуют и тот и другой указанные механизмы, обуславливающие взаимосвязь ГЭРБ и БА.

Патогенетические механизмы развития ГЭРБ на фоне БА

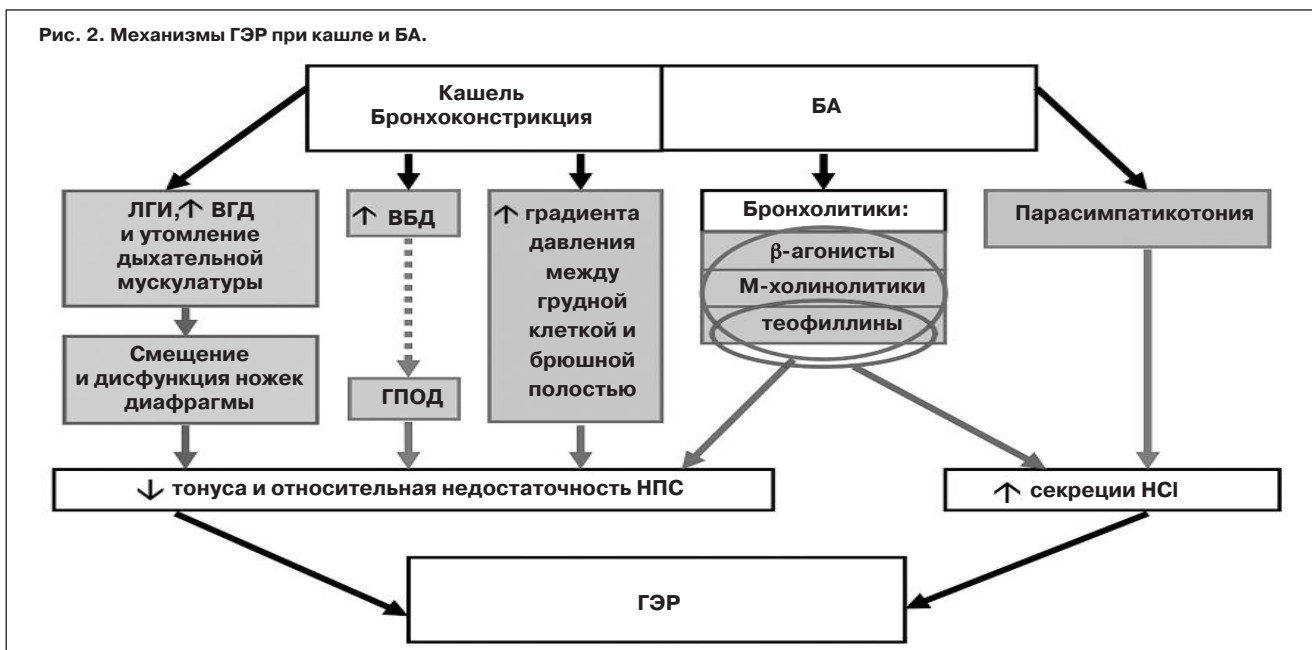
Распространенность БА в общей популяции в зависимости от географической зоны и возраста обследуемых пациентов составляет от 4 до 10% [5, 6]. Больные БА обладают рядом клинических особенностей, которые способны вызывать развитие ГЭР (рис. 2), в том числе:

- **Парасимпатикотония.** Повышенный тонус блуждающего нерва определяет гиперхолинергический ответ на неспецифические стимулы многих систем организма, в том числе стимулирует секрецию HCl [30].
- **Кашель** может запускать рефлексорный механизм расслабления НПС (не только ГЭР являются причиной рефлексорного кашля, но и, наоборот, кашель вызывает рефлексорный рефлюкс) [40].
- Любое **изменение градиента давления между грудной клеткой и брюшной полостью** влияет на тонус НПС [34]. С одной стороны, на фоне экспираторного диспноэ имеет место увеличение внутригрудного давления (ВГД). С другой стороны, кашель, помимо упомянутого ранее рефлексорного влияния, повышая давление в брюшной полости, механическим путем усиливает относительную недостаточность НПС. Поэтому обструкция ДП является триггером преходящих расслаблений НПС с возрастанием количества и длительности эпизодов ГЭР [30, 41, 50].
- **Смещение ножек диафрагмы**, участвующих в формировании пищеводно-желудочного барьера, обусловлено легочной гиперинфляцией – ЛГИ (синдромом гипервоздушности легких) и повышением ВГД, которые характерны для бронхообструктивных заболеваний [34]. Дисфункция ножек диафрагмы наиболее выражена при значительном напряжении дыхательной мускулатуры во время приступа удушья [41] и является одной из важнейших причин триггерного воздействия обструкции ДП в отношении преходящих расслаблений НПС.

Принимая во внимание указанные механизмы, представляется закономерным, что провоцируемый инга-

ляцией метахолина бронхоспазм усиливает расслабление НПС и количество эпизодов ГЭР [50]. Нарушение бронхиальной проходимости у больных БА значительно увеличивает число преходящих расслаблений НПС и связанных с ними эпизодов ГЭР, при этом купирование обструктивных нарушений ингаляционным введением сальбутамола снижает количество преходящих расслаблений НПС до уровня, близкого к исходному, и препятствует дальнейшему возникновению ГЭР [41].

- **Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы** (ГПОД), являясь еще одним важным фактором риска ГЭР, встречается у больных БА значительно чаще, чем в общей популяции. Вероятно, это обусловлено повышением внутрибрюшного давления (ВБД) во время упорного кашля и экспираторного диспноэ при астматических приступах. В частности, E.Maas и соавт. выявили наличие ГПОД у 64% больных БА и 19% пациентов в группе контроля [32]. S.Sontag и соавт. диагностировали ГПОД у 58% лиц, страдающих БА [45]. В работе R.Carmona-Sanchez и соавт. наличие ГПОД было установлено у 62% астматиков и 34% пациентов без БА ($p=0,02$) [10]. В других исследованиях было показано, что при наличии ГПОД у пациентов с БА после преходящего расслабления НПС развиваются эпизоды ГЭР [34, 41].
- При изучении **факторов образа жизни**, предрасполагающих к развитию ГЭРБ, S.Sontag и соавт. было отмечено, что у 60% астматиков и 44% пациентов группы контроля, принимавших пищу непосредственно перед отходом ко сну, имели место ночные пробуждения вследствие развития симптомов ГЭР [44]. Известно также, что ожирение с индексом массы тела более 30 способствует развитию как ГПОД, так и патологических ГЭР [3], однако каких-либо попыток оценить значимость этого фактора именно в отношении больных БА не предпринималось.
- Среди причин развития ГЭР у больных БА необходимо учитывать и возможную **роль лекарственных средств**, используемых в терапии этого заболевания. Есть данные, что все три класса бронходилататоров (β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и производные теофиллина) способны усиливать ГЭР за счет их нежелательного расслабляющего воздействия на НПС [12, 13, 15]. В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании M.Crowell и соавт. оценивалось влияние ингаляционного β_2 -агониста альбутерола на показатели пищеводной манометрии,



и было показано дозозависимое снижение давления НПС, приводящее к развитию симптомов ГЭР [12]. S.Harding и соавт. продемонстрировали, что теофиллин способствует развитию ГЭР, не только снижая давление НПС, но и усиливая желудочную секрецию HCl [21]. В то же время другие исследователи не установили взаимосвязи ГЭР с использованием бронхолитиков [18, 24, 43].

Таким образом, существующие в настоящее время данные клинических и экспериментальных исследований, бесспорно, указывают на наличие патогенетической взаимосвязи между расстройствами пищеварительной и бронхолегочной систем и на взаимно отягчающий эффект БА и ГЭРБ.

Особенности диагностики ГЭРБ у больных БА

В диагностике ГЭРБ у больных БА используют общепринятые методы. Уже на стадии расспроса жалоб и анамнеза можно выявить факторы, повышающие вероятность участия ГЭР в развитии или отягощении симптомов астмы [8]:

- 1) начало БА во второй половине жизни;
- 2) совпадение по времени респираторных симптомов (затрудненного дыхания, кашля или хрипов в легких) с изжогой, кислой отрыжкой и другими проявлениями рефлюкса;
- 3) усиление респираторных симптомов:
 - по ночам и в положении лежа;
 - после еды (особенно жирной, сладкой, острой, кислой, пряной пищи, газированных напитков, алкоголя, крепкого чая или кофе);
 - во время или после подъема тяжестей, физической нагрузки, особенно при работе с наклоном тела вперед;
 - при ношении тесной одежды, корсетов, бандажей.

«Золотым стандартом» диагностики ГЭРБ являются эзофагогастрододеноскопия (ЭГДС) и 24-часовая рН-метрия (или более современная рН-импедансометрия). Однако возможности использования этих высокоинформативных методик часто могут быть ограничены у больных БА в силу целого ряда причин:

- 1) наличие бронхиальной обструкции, особенно при высокой степени дыхательной недостаточности, обуславливает плохую переносимость инвазивных исследований дыхательных путей;
- 2) аллергические реакции на местные анестетики;
- 3) сопутствующая патология ЛОР-органов (аллергический ринит, полипозная риносинусопатия и др.).

Следует также учитывать, что обнаружение эрозивного эзофагита по данным ЭГДС или патологических ГЭР при выполнении 24-часовой рН-метрии пищевода еще не доказывает их причинную роль в развитии респираторной симптоматики, но свидетельствует лишь об ассоциации этих клинических проявлений. Кроме того, положительные данные рН-метрии не всегда являются предикторами хорошего ответа на антисекреторную терапию внепищеводных проявлений заболевания [35]. Вместе с тем уменьшение выраженности кашля, диспноэ и других проявлений заболевания в ответ на мощную антирефлюксную и антисекреторную терапию с высокой долей вероятности может служить указанием на патогенетическую роль ГЭРБ в возникновении бронхообструктивного синдрома у таких больных и помогает определиться с выбором оптимальной тактики лечения. Поэтому пробный курс терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) является простым, доступным, относительно недорогим и при этом весьма эффективным инструментом диагностики *ex juvantibus* ГЭРБ и обусловленных этим заболеванием поражений органов дыхания.

В соответствии с международными рекомендациями пробное лечение ИПП выполняется с использованием высоких суточных дозировок препаратов (омепразол

60–80 мг/сут, или лансопразол 60–90 мг/сут, или пантопразол 40–60 мг/сут, или рабепразол 40 мг/сут, или эзомепразол 40 мг/сут). Длительность пробного лечебного курса при респираторных проявлениях ГЭРБ должна быть не менее 2–3 мес. Если симптоматика купируется, то дозировку препарата постепенно снижают до определения минимальной поддерживающей дозы, на фоне которой сохраняется ремиссия.

Влияние терапии ГЭРБ на течение БА

Выявление высокой распространенности ГЭР среди больных БА, установление возможных механизмов взаимосвязи между БА и ГЭРБ определяют научный интерес к анализу влияния терапии ГЭРБ на течение астмы, в том числе на выраженность клинических симптомов, потребность в бронхорасширяющей терапии, объективные показатели функции легких.

Во многих работах было отмечено положительное влияние консервативной терапии ГЭРБ на симптомы БА (хрипы в легких, затруднение дыхания, кашель, выделение мокроты, потребность в симптоматической бронхорасширяющей терапии и др.), в том числе при ночных проявлениях заболевания [23, 24, 28], а также на результаты ПФМ [28]. Вместе с тем улучшение спирометрических показателей, как правило, регистрируется у ограниченного числа пациентов [27, 29] либо не выявляется вовсе [23, 28, 46]. На сегодняшний день существует несколько объяснений этого парадокса. В их числе:

- 1) использование относительно низких дозировок ИПП, недостаточных для подавления кислотообразования [36];
- 2) малые сроки терапевтического воздействия на пациентов: от 7 дней до 8 нед, максимум до 6 мес [29];
- 3) предположение, что кислотная перфузия пищевода (а в реальной жизни – ГЭР) приводит к появлению дыхательных расстройств, включая усиление одышки (оценивалась по шкале Борга), за счет изменения глубины, частоты и, соответственно, минутного объема дыхания, но не влияет при этом на объективные показатели функции легких [49].

Возможно, именно по этим причинам результаты хирургического лечения ГЭРБ (фундопликация по Ниссену) демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с медикаментозной терапией в отношении влияния на течение БА [29, 42].

Является ли синдром бронхиальной обструкции у больных с ГЭРБ только лишь внепищеводным проявлением заболевания или признаком отдельной нозологии – БА, ассоциированной с ГЭРБ? Данный вопрос имеет практическое значение, поскольку в первом случае основной упор в лечении больного должен быть сделан на антисекреторную и антирефлюксную терапию с добавлением короткодействующих бронхолитиков в качестве симптоматических средств, тогда как во втором случае в дополнение к этому будет обязательно показана базисная противоастматическая терапия (как правило, ингаляционные глюкокортикостероиды, возможно, в сочетании с длительно действующими ингаляционными β-агонистами).

Для того чтобы разграничить две упомянутые ранее клинические ситуации, необходимо обратиться к определению БА, представленному в международных клинических рекомендациях GINA (The Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по астме) [20]. Из него следует, что БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание ДП, в развитии которого важную роль играет взаимодействие многих клеток и клеточных элементов. Хроническое воспаление вызывает гиперреактивность ДП, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения грудной клетки и кашля, особенно в ночное время и ранним утром. Такие эпи-

зоды обычно обусловлены распространенной, но варибельной бронхиальной **обструкцией**, которая, как правило, является **обратимой** спонтанно или под влиянием лечения.

В тех случаях, когда одышка, кашель или другие симптомы со стороны органов дыхания связаны исключительно с ГЭР, т.е. являются частью рефлекторного ответа организма на раздражение СО пищевода или следствием микроаспирации химически активных веществ в ДП, реакцию бронхолегочной системы следует расценивать в качестве внепищеводного проявления ГЭРБ. Дополнительным подтверждением при этом может быть выявление временной взаимосвязи клинических проявлений рефлюкса (изжога, кислая отрыжка, боль в грудной клетке, дисфагия и т.д.) или инструментальных признаков ГЭР (по данным рН-метрии/рН-импедансометрии) с респираторными расстройствами.

Регулярно повторяющиеся в течение длительного времени рефлекторная бронхоконстрикция и гиперсекреция слизи, а тем более продолжительное непосредственное воздействие рефлюксата на СО ДП, способны закономерно приводить к развитию хронического бронхиального воспаления, следствием которого может стать появление гиперреактивности ДП. Клинически это будет проявляться чрезмерным ответом органов дыхания на небольшие по силе неспецифические раздражители. Например, могут возникать кашель или бронхоспастическая реакция при вдыхании холодного воздуха, при контакте с дымом, резкими запахами, химическими аэрозолями и т.п. Эти симптомы способны постепенно проходить самостоятельно при прекращении контакта с причинными факторами либо могут быть купированы или предотвращены ингаляциями бронхорасширяющих препаратов. Обострения заболевания также провоцируются острыми респираторными вирусными инфекциями. Важно подчеркнуть, что в подобных случаях респираторная симптоматика совсем необязательно должна быть связана с эпизодами ГЭР, но часто является следствием воздействия на органы дыхания широкого круга неспецифических факторов. В сочетании с ночными проявлениями болезни, а также приступообразным характером и обратимостью развивающихся при этом дыхательных нарушений описанная картина является типичной для БА и соответствует представленному ранее определению этой нозологии. В подобных случаях, формулируя клинический диагноз, следует указать наличие у больного эндогенной БА с возможным упоминанием о рефлюксассоциированном характере патологии. При этом характерно также появление у пациента симптомов ГЭРБ еще до начала БА и, помимо неспецифической гиперреактивности бронхов, у больного периодически прослеживается также и связь респираторной симптоматики с проявлениями ГЭР.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день доказана высокая распространенность ГЭР (в том числе клинически «немых» рефлюксов) среди пациентов, страдающих БА, и установлены патогенетические механизмы взаимного влияния БА и ГЭРБ. Имеются свидетельства о необходимости более тщательного обследования верхних отделов пищеварительного тракта у больных БА, особенно при ее резистентности к стандартным методам лечения. Возможности применения таких высокоинформативных методов диагностики ГЭРБ, как 24-часовая рН-метрия (или рН-импедансометрия) и ЭГДС, ограничены у пациентов с персистенцией обструктивных нарушений, и к тому же выявление патологических ГЭР и/или эрозивного поражения СО пищевода еще не доказывает причинную роль рефлюксов в возникновении респираторных симптомов.

Вследствие этого большое значение в диагностике рефлюксассоциированной респираторной патологии принадлежит пробному лечению ИПП в высоких дозировках на протяжении 2–3 мес.

На сегодняшний день не до конца решены вопросы о влиянии антисекреторной терапии на объективные спирометрические показатели при сочетании ГЭРБ и БА, а также о возможном негативном воздействии на тонус НПС бронхорасширяющих препаратов. Сам же бронхообструктивный синдром может быть следствием рефлекторной реакции ДП на раздражение рефлюксатом СО пищевода или на микроаспирацию частиц кислоты в ДП. Однако в других случаях на фоне вторичной воспалительной реакции бронхиального дерева развивается его гиперреактивность. Это определяет возможность бронхоконстрикции не только на фоне ГЭР, но и при контакте органов дыхания с разными физическими факторами, химическими раздражителями и респираторными инфекциями. Такого рода пациенты нуждаются в проведении не только полноценного антирефлюксного и антисекреторного лечения (с назначением ИПП, при необходимости в сочетании с прокинетики и антацидами), но и в базисной противоастматической терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды, при необходимости в сочетании с длительно действующими β-агонистами или бронхолитиками других фармакологических групп).

Литература

1. Барламов П.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс при бронхиальной астме. Пульмонология. 2003; 2: 90–3.
2. Бейтмуганова И.М., Чучалин А.Г. Рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 17 (6): 1102–8.
3. Ивашкин В.Г., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения. 2003; 5: 2.
4. Корабельников Д.И., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения. Пульмонология. 2002; 5: 87–92.
5. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевт. арх. 2007; 3: 57–66.
6. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). 2006; 2: 22–7.
7. Пleshko P.И., Суходоло И.В., Огородова Л.М. и др. Морфофункциональные аспекты сопряженности бронхиальной астмы и гастроэзофагеального рефлюкса. Бюллетень сибирской медицины. 2005; 4: 54–9.
8. Шмелев Е.И., Медведев А.В. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом. Пульмонология. 1999; 1: 96–9.
9. Эрдес С.И., Новикова А.В. Принципы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с бронхиальной астмой. Педиатр. фармакология. 2003; 4 (1): 8–13.
10. Carmona-Sanchez R, Valdovinos-Diaz MA, Facha MT et al. Hiatal hernia in asthmatic patients: prevalence and its association with gastroesophageal reflux. Rev Invest Clin 1999; 51 (4): 215–20.
11. Cbeung TK, Lam B, Lam KF et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life and psychological status in chinese asthma patients. Chest 2009; 135 (5): 1181–5.
12. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE et al. The effects of an inhaled β₂-adrenergic agonist on lower esophageal function – a dose-response study. Chest 2001; 120 (4): 1184–9.
13. Di Marino AJ Jr, Cohen S. Effects of an oral β₂-adrenergic agonist on lower esophageal sphincter pressure in normals and in patients with achalasia. Dig Dis Sci 1982; 27 (12): 1063–6.
14. Ekstrom T, Tibbling L. Gastroesophageal reflux and triggering of bronchial asthma: a negative report. Eur J Resp Dis 1987; 71 (3): 177–80.
15. Ekstrom T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastroesophageal reflux and asthma. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35 (4): 353–6.
16. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. Gastroenterology 1997; 113: 755–60.

17. Field SK, Evans JA, Price LM. The effect of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4) [Pt. 1]: 1058–62.
18. Field SK, Underwood M. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109 (2): 316–22.
19. Gatto G, Peri V, Cuttitta G. Gastroesophageal reflux symptoms and asthma severity. 7th United European Gastroenterology Week, Roma, Italy. (Abstract P0028) 1999.
20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma 2011.
21. Harding SM. GERD and airway disease. In: Stein MR. *Gastroesophageal Reflux Disease. Lung Biology in Health Disease*. New York: Marcel Dekker 1999; p. 139–71.
22. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115 (3): 654–9.
23. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100 (4): 395–405.
24. Hisel TM, Bielefeldt K, Joss JD. Asthma and gastroesophageal reflux. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99 (10) [Suppl, Pt 1]: s9–s13.
25. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103 (6): 1662–9.
26. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ et al. Simultaneous tracheal and esophageal pH measurements in asthmatics patients with gastroesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50 (2): 201–4.
27. Kammer P, Dabke J. Patient acceptability of prolonged pH testing. *Gastroenter* 2001; 120: A427.
28. Kjellen G, Tibbling L. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. *Eur J Resp Dis* 1981; 62 (3): 190–7.
29. Larrain A, Carrasco E. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99 (6): 1330–5.
30. Lodi U, Harding SM, Cogblan HC. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1997; 111 (1): 65–70.
31. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41 (4): 224–6.
32. Mays EE. Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976; 236: 2626–8.
33. Mendelsohn CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52 (2): 191–5.
34. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924–32.
35. Patterson RN, Johnston BT, MacMabon J. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of «reflux-cough». *Eur Respir J* 2002; 24 (5): 724–7.
36. Richter JE. Asthma and gastroesophageal reflux disease. The truth is difficult to define. *Chest* 2002; 116: 1150–2.
37. Rodriguez SO, Suarez JR, Morales SO et al. Gastroesophageal reflux and allergic bronchial asthma. Controlled study. *Rev Alerg Mex* 1999; 46 (2): 38–40.
38. Rubl CE, Everhart JE. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study. *Gastroenterology* 1999; 115: A92.
39. Singh K, Nain CK, Sharma BC. Silent gastroesophageal reflux in patients with bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 1998; 46 (2): 179–81.
40. Smith JA. Gastroenterology Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. 2010; 139: 754–62.
41. Sontag SJ, Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma. In: Goyal and Shaker's *GI Motility Online*. New York: Nature Publishing Group, 2006; doi:10.1038/gimo47
42. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenter* 2003; 98 (5): 987–99.
43. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613–20.
44. Sontag SJ, O'Connell SA, Miller T et al. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than non-asthmatics, and they are related to night-time eating. *Am J Gastroenterol* 2004; p. 789–96.
45. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TO et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33 (7): 872–6.
46. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487–99.
47. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87 (4): 872–81.
48. Vakil N, van Zanten SV, Kabrils P et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): a Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1900–20.
49. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leront J et al. Gastro-esophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10 (10): 2255–9.
50. Zerbib F, Guisset O. Bronchial obstruction in asthma increases esophageal sphincter relax. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1206–11.



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 6 по 8 октября 2014 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к Юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей с 3 по 5 октября 2014 года будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.

Синдром избыточного роста метаногенной флоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

В.И.Пилипенко, В.А.Исаков

Отделение гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАН, Москва

В патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК) взаимодействие кишечной флоры со слизистой оболочкой занимает одну из ключевых ролей. Начиная с рождения организм человека обладает способностью регулировать состав микробных экосистем продукцией антимикробных пептидов [1]. С другой стороны, микроорганизмы, оказывая влияние на разные сигнальные пути человека, способны вмешиваться в функционирование органа – среды обитания более благоприятным для себя образом, и правильное созревание и эффективность иммунной системы человека во многом опосредованы влиянием представителей его микрофлоры [2].

К настоящему моменту стало известно, что пробиотические бактерии способны взаимодействовать с клетками организма-хозяина вмешательством в работу межклеточных путей передачи сигналов [3]. Секретируемые бактериальные продукты (пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, оксид азота) и нежизнеспособные структурные компоненты бактерий (ДНК, протеины, липополисахариды) могут вызывать специфический ответ со стороны организма человека: например, изменяя активность факторов транскрипции – нуклеарного фактора κВ (NF-κB) и активирующего белка AP-1, либо через протеинкиназы, активируемые митогенами, либо протеинкиназы С и фосфатидил-инозитол-3-киназу [3, 4]. Значимое увеличение бактериальной массы в просвете кишки приводит к усилению потока сигналов с рецепторных полей, и физиологическое регуляторное влияние микрофлоры становится патофизиологическим, что может объяснить появление симптомов СРК.

По данным литературы, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке выявляется у 69–84% больных с СРК [5]. К настоящему времени дилемма: СРК приводит к СИБР или СИБР вызывает симптомы СРК – остается нерешенной. Конкретными патофизиологическими звеньями в случае функциональных заболеваний могут служить нарушения транзита содержимого по кишке, изменения кишечной проницаемости, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и транслокация эндотоксинов и липополисахаридов в кровоток [6]. «Золотым стандартом» диагностики СИБР принято считать культуральное исследование аспирата тонкой кишки. Если в норме содержание бактерий в грамме кишечного содержимого не превышает 10^3 КОЕ, то диагностическим порогом СИБР принято считать уровень обсеменения более 10^5 КОЕ [5]. Однако эта методика имеет серьезные ограничения: если учитывать, что миграция бактерий толстой кишки начинается от дистальной части к проксимальной, то ранние формы СИБР этим методом не будут диагностированы; также следует принимать во внимание, что значительная часть бактерий кишечника не способна давать рост на искусственных питательных средах и эти микроорганизмы останутся учтенными. Водородный дыхательный тест с лактулозой – наиболее распространенный в клинической практике метод определения СИБР. Растворенная в во-

де порция лактулозы при прохождении по тонкой кишке метаболизируется бактериями с выделением водорода, метана и т.д. Эти газы из просвета кишки всасываются в кровь, попадают в легкие, где смешиваются с выдыхаемым воздухом и могут быть количественно оценены анализатором прибора. Концентрация водорода более 20 ppm в течение первых 120 мин теста считается диагностически значимой для диагностики СИБР. Однако этот тест может дать ложноотрицательный результат в случае, когда доминирующая флора выделяет не водород, а метан. Для расширения возможностей метода в клинической практике появились приборы с возможностью регистрации количества как водорода, так и метана в выдыхаемом воздухе. Наиболее типичным представителем метаногенов в микрофлоре человека является *Methanobrevibacter smithii*, причем 10% прокариот в кишечнике человека принадлежит этому виду [7]. Исследователи считают, что современная западная диета способствует колонизации толстой кишки *M. smithii*, но продукция метана и его концентрация в выдыхаемом воздухе могут варьировать 10-кратно: около 1/3 взрослой популяции западных стран ежедневно выделяют с дыханием от 40 мл до 4 л метана [8]. Археи считаются комменсалами, т.е. существуют совместно с другим организмом, не принося ему ни пользы, ни вреда. Выявление когорты пациентов с избыточным ростом метаногенной флоры важно ввиду того, что продукция метана ассоциирована с изменением тонуса нижнего пищеводного сфинктера [9], увеличением времени транзита содержимого по кишке, увеличением водородного показателя pH просвета кишки [10] и, таким образом, может влиять на выраженность имеющихся у пациента симптомов. Настоящим исследованием проведена попытка сопоставить клиническую картину СРК и ответ на лечение у пациентов с СИБР водородпродуцирующей и метанпродуцирующей флорой.

Пациенты и методы

Для сопоставления клинических проявлений разных вариантов СИБР обследованы 82 пациента с СРК (диагноз выставлен согласно Римским критериям III), средний возраст больных составил $41,5 \pm 16,5$ года (от 18 до 68 лет). Среди пациентов, включенных в исследование, 45% страдали вариантом СРК с диареей (СРКд) и 55% страдали вариантом СРК с запорами (СРКз). У включенных больных отсутствовали симптомы, свидетельствующие в пользу органической патологии (ректальное кровотечение, лихорадка, анемия, снижение массы тела). Помимо этого для исключения присутствия органической патологии всем больным при поступлении проводилась колоноскопия или ирригоскопия. Критерием исключения из исследования являлось применение антибиотиков/пробиотиков и кишечных антисептиков в течение 2 мес, предшествующих исследованию. Исследование проводилось в утренние часы после 12-часового голода, в ужин накануне исключался прием кисломолочных напитков и кондитерских изделий. После получения исходных значе-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам согласно результатам дыхательного теста

Параметры/группы	Избыточный рост не выявлен	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=10	n=40	n=24	n=9
Мужчины/женщины	3/7	20/20	8/16	3/6
СРКз/СРКд	4/6	16/24	24/0	5/4
ИМТ, кг/м ²	25,2±4,0	25,3±4,8	24,5±8,9	24,8±5,2
Анамнез, лет	3,8±2,5	7,5±6,5	6,6±6,0	4,3±4,1
IBSQoL/BEST	47,7/42,8	60,7*/46,4	72,2*/40,1	73,5/35,7

*p=0,05.

Таблица 2. Данные фактического питания в полученных группах

Параметры/группы	Избыточный рост не выявлен	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=10	n=40	n=24	n=9
Кратность приемов пищи, раз в сутки	3,0±1,4	4,0±1,4	5,0±1,4	4,5±0,7
Белок, г	91,7±7,2	80,1±29,6*	112,3±6,4*	101,2±14,4
Жиры, г	98,2±43,3	93,7±33,4	73,3±13,2	114,7±46,7
Моно-/дисахариды, г	81,3±45,8	111,0±71,8	108,5±84,3	102,3±69,7
Углеводы, г	241,1±2,0	252,9±121,3	214,1±142,7	234,3±127,7
Пищевые волокна, г	6,9±5,6	15,5±8,4*	24,8±13,1*	13,0±2,5
Калорийность, ккал/сут	2222,0±369,0	2231,9±721,5	1973,0±664,0	2375,0±997,0

*p=0,05; **p=0,01.

ний содержания газов в выдыхаемом воздухе пациент выпивает 15 мл лактулозы, растворенной в 100 мл воды, после чего в течение 3 ч анализируется газовый состав выдыхаемого воздуха каждые 15 мин. Анализ газового состава осуществлялся аппаратом Gastro Check Gastrolyser фирмы Bedford (UK). Избыточный рост метаногенной флоры диагностировался при превышении уровня метана 12 ppm, водородпродуцирующей флоры – при превышении уровня водорода 20 ppm. Оценка фактического питания осуществлялась методом частотного анализа дневников питания. У всех пациентов ежедневно оценивался уровень выраженности жалоб (абдоминальной боли, вздутия живота, тяжести в желудке, чувства неполного опорожнения кишечника, тошноты, изжоги, эмоционального дискомфорта) по 5-балльной шкале Лайкерта, каждое опорожнение кишечника регистрировалось, консистенция каловых масс оценивалась Бристольской шкалой, для оценки качества жизни использовались 36-позиционный вопросник IBSQoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) и инструмент оценки тяжести СРК BEST.

Для статистической компьютерной обработки данных использовался пакет программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., USA). С его помощью проводилась оценка показателей выборки методами дескриптивной статистики; для сравнения зависимых выборок использовался непараметрический тест Вилкоксона; для сравнения результатов между группами использовался метод Манна–Уитни. Достоверность результатов устанавливалась при значениях p<0,05.

Результаты и обсуждение

В рамках исследования методом водородно-метанового дыхательного теста с лактулозой были обследованы 83 пациента с СРК. Распределение по результатам представлено в табл. 1. Как следует из таблицы, половые различия между группами незначительны, но однородный состав группы метанпродуцентов в отношении задержки стула можно объяснить угнетающим действием метана на моторику кишечника. Среди пациентов всех групп не выявлено различий по величине индекса массы тела (ИМТ). Показатели качества жизни были ниже в группе с избыточным ростом водородпродуцирующей флоры. Различия между группами в продолжительности анамнеза заболевания оказались

недостовверными, хотя наибольшая продолжительность заболевания отмечалась в группе с избыточным ростом по водороду, что сочетается с большей выраженностью в этой группе снижения качества жизни.

Результаты исходного уровня питания пациентов, полученные методом частотного воспроизведения, представлены в табл. 2.

Ввиду неравной численности групп оценить достоверность различий диетологического анамнеза между группами удалось лишь в отношении групп с избыточным ростом по водороду и ростом по метану. Так, в группе с повышенной активностью метаногенной флоры отмечено достоверно более высокое потребление белка и пищевых волокон в рационе. Однако потребление углеводов в этой группе достоверно ниже за счет более низкого поступления крахмалов (так как уровень моно-/дисахаридов в этих группах сопоставим). Избыток волокон в рационе можно объяснить однородным составом группы метанопродуцентов в отношении задержки стула, которую в домашних условиях пациенты пытаются преодолеть диетологически – насыщая свой рацион продуктами с высоким содержанием пищевых волокон. Однако пищевые волокна известны способностью снижать концентрацию желчных кислот в толстой кишке, с другой стороны – известно, что желчные кислоты способны угнетать метаногенез [10]. Увеличенное количество пищевых волокон в рационе может способствовать метаногенезу, снижая концентрацию желчных кислот. Более интересными представляются выраженные достоверные различия в потреблении белка, которые могут быть ответственными за преобладание водород- или метанпродуцирующей флоры в кишечнике – избыток белка в рационе из-за относительной недостаточности кишечной стенки по его утилизации может способствовать поступлению нерасщепленных и/или невоссавшихся пептидных остатков в толстую кишку, где они могут послужить факторами роста протеолитических микроорганизмов. Более низкий уровень потребления крахмала в этой группе может способствовать снижению конкурентной активности со стороны сахаролитических микроорганизмов.

При сопоставлении исходной клинической картины в полученных группах были выявлены следующие особенности жалоб, выраженных шкалой Лайкерта (табл. 3).

Таблица 3. Выраженность исходных жалоб в группах

Жалобы/группы	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)	Избыток как по H ₂ , так и по CH ₄
	n=40	n=24	n=9
Изжога	1,4±0,7	1,3±0,4	1,0±0
Боли в животе	1,9±0,7	2,3±1,1	3,5±0,7
Вздутие живота	2,2±0,9*	2,9±0,5*	4,3±0,4
Тяжесть в желудке	2,3±1,1	2,5±0,8	2,3±0,4
Неполное опорожнение	2,3±1,2	2,5±1,2	2,0±1,4
Тошнота	1,3±0,6	1,2±0,4	2,0±1,4

*p=0,05.

Таблица 4. Объективные параметры стула

Параметр/группы	Избыток по H ₂ (более 20 ppm)	Избыток по CH ₄ (более 12 ppm)
	n=16	n=24
Частота стула, раз в сутки	0,8±0,6*	0,5±0,3*
Индекс Бристольской шкалы	2,7±1,7	2,2±1,4

*p=0,05.

Можно заключить, что наличие избытка метаногенной флоры способствует достоверно более выраженному вздутию живота, тенденции к большей выраженности абдоминальной боли, тяжести в желудке и неполному опорожнению кишечника у пациентов этой группы. В группе избыточного роста как по метану, так и по водороду также имеется тенденция к большей интенсивности этих жалоб, однако из-за малой численности группы мы не смогли получить статистическое подтверждение этого факта.

Для сопоставления параметров стула ввиду отсутствия пациентов с диареей в группе метанопродукторов мы сравнивали их с водородпродуцирующими пациентами с СРКз (16 человек). Частота стула пациентов с избытком метаногенной флоры была достоверно ниже, чем в группе водородпродуцентов (табл. 4).

Для лечения СИБР в тонкой кишке нами обычно применялась трехступенчатая схема: 1) пробиотик Энтерол по 1 капсуле 3 раза – в течение 2 нед, далее 2) кишечный антисептик Интетрикс по 2 капсулы 2 раза – в течение 10 дней и 3) антибиотик Альфа нормикс 200 мг по 1 таблетке 3 раза – 7 дней с контролем эффекта дыхательным тестом с лактулозой между ступенями. Ниже представлены результаты лечения пациентов обеих групп избыточного роста препаратом первой ступени. На рис. 1 и 2 отражена динамика основных жалоб пациентов с СРК после назначения пробиотика, в группе избытка метана выраженность абдоминальной боли и вздутия живота за период наблюдения

достоверно не изменилась, в то время как в группе пациентов с избытком водорода интенсивность этих жалоб достоверно уменьшилась к 14-му дню наблюдения.

В обеих группах пациентов с СРКз отмечалась тенденция к увеличению частоты стула, однако в группе с избыточным ростом водородпродуцирующих микроорганизмов частота стула приблизилась к нормальной величине через 1 нед лечения, а в группе метанопродукторов даже на 14-й день большая часть пациентов жаловалась на недостаточную частоту опорожнения кишечника (рис. 3), что выражено снижало их приверженность лечению и может свидетельствовать о недостаточной эффективности пробиотических препаратов в лечении этой группы пациентов. Можно предположить, что пациентам с выявленным избыточным ростом метаногенных микроорганизмов терапию избыточного роста следует начинать с назначения кишечных антисептиков, которые обеспечат более быстрый ответ на терапию.

Некоторая разнородность данных внутри групп может объясняться следующими причинами. Продукция метана находится в зависимости от доступности сульфатов в кишечном содержимом – сульфатредуцирующие бактерии конкурируют с метаногенами за водород как исходный продукт своих синтетических процессов [10]. Пищей с высоким содержанием серы являются капуста, соя, некоторые виды хлеба, сухофрукты, некоторые сорта пива и вина. Сульфаты добавляются в еду пищевой промышленностью как консерванты,

Рис. 1. Динамика выраженности абдоминальной боли.

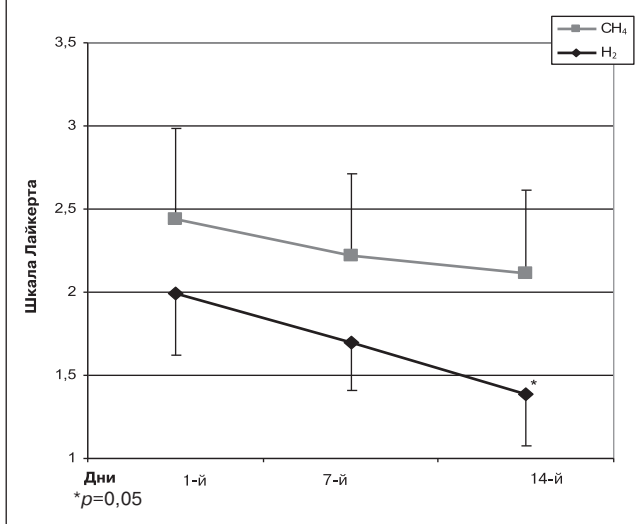
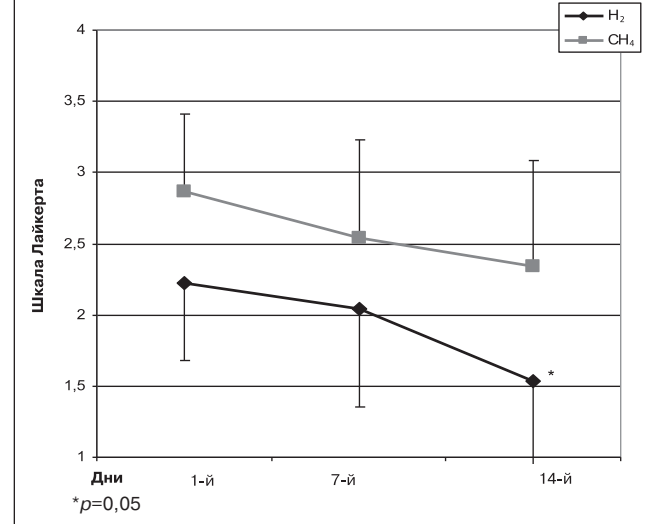
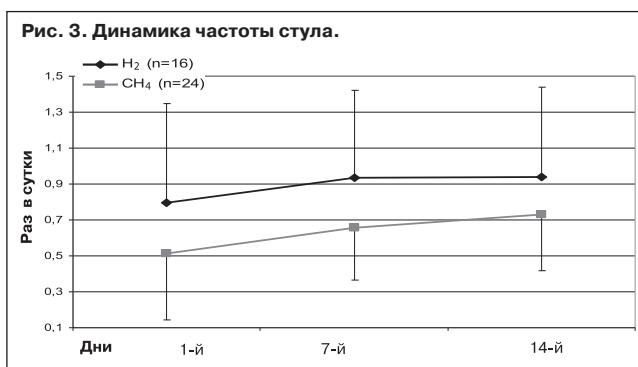


Рис. 2. Динамика выраженности вздутия живота.





регуляторы pH, для контроля ферментации. Эндогенными источниками сульфатов являются высокосульфатированные полисахариды (хондроитинсульфат) и муцины. По сравнению с метаном, который относительно безвреден, сероводород потенциально токсичен для колоноцитов и может иметь определенное патогенетическое значение. К сожалению, в нашем исследовании мы не могли как учитывать поступление сульфатов с пищей, так и оценивать содержание сульфатов в кишечном содержимом.

Стоит отметить, что метан становится детектируемым в выдыхаемом воздухе при концентрации *M. smithii* более 10⁸/г сухого веса содержимого кишки. Следовательно, часть пациентов – с отрицательным тестом на метан – могут быть в пограничном статусе по числу метаногенных бактерий в толстой кишке, и стойкое увеличение ими потребления пищевых волокон может способствовать конверсии их в группу метанопродуцентов. В некоторых работах зарубежных авторов высказывалось предположение, что продукция метана независима от поступления с пищей белка, жира, углеводов и пищевых волокон [10], однако относительно короткий период нагрузки (около 10 дней) нутриентами может быть недостаточным для адаптации бактериальной массы толстой кишки к увеличенному поступлению нутриентов и выявлению изменений метаногенного статуса.

Таким образом, внедрение в клиническую практику диагностических методик выявления СИБР у пациентов с СРК с определением метана и водорода позволяет выделить группу пациентов с возможно плохим субъ-

ективным и объективным ответом на лечение СИБР пробиотиками, требующим назначения более эффективных антибактериальных препаратов, например кишечных антисептиков. Для подтверждения данного предположения требуется проведение дополнительных исследований со специально разработанным дизайном.

Наличие характерных отклонений в пищевом статусе (избыточное потребление белка и пищевых волокон, низкое потребление сложных углеводов) у этих пациентов может способствовать формированию избыточной метаногенной флоры и возобновлению жалоб после лечения антибактериальными препаратами. Для достижения стойкого эффекта лечения такие больные нуждаются в диетологической консультации для разработки и применения на постоянной основе более сбалансированного рациона питания.

Литература

1. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Do you have a probiotic in your future? *Microbes and Infection* 2008; 10: 1072–6.
2. Sobko T, Reinders CI, Jansson EA et al. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2005; 13: 163–9.
3. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 596–603.
4. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008; 29: 565–73.
5. Spiegel BMR. Questioning the Bacterial Overgrowth Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome: An Epidemiologic and Evolutionary Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 461–9.
6. Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. *Pathophysiological and clinical implications. J Hepatol* 2013; 58: 1020–7.
7. Miller TL, Wolin MJ. Methanogens in human and animal intestinal tracts. *System Appl Microbiol* 1986; 7: 223–9.
8. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 123–9.
9. Stefano MD, Corazza GR. Role of hydrogen and methane breath testing in gastrointestinal diseases. *Digestive and Liver Disease* 2009; 3 (Suppl): 40–3.
10. Fernandes J, Wolever T, Rao AV. Interrelationships between age, total dietary fiber intake and breath methane in humans. *Nutrition Research* 2000; 20: 929–40.

Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника

И.Д.Лоранская¹, Ю.А.Козлова²

¹Кафедра гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Функциональная патология нижних отделов желудочно-кишечного тракта сегодня занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний в большинстве стран мира [1]. Наиболее распространенным в данной группе является синдром раздраженного кишечника (СРК), который рассматривается как биопсихосоциальная патология, связанная с нарушением регуляции кишечных функций со стороны центральной нервной системы [2]. Заболевание имеет «доброкачественное» течение, не прогрессирует, не приводит к инвалидизации, но значительно снижает качество жизни больных. Экономические затраты, связанные с СРК, складываются из дорогостоящего об-

следования при верификации диагноза и компенсации временной нетрудоспособности [3].

Несмотря на большое внимание, которое уделяется изучению патофизиологии СРК на протяжении ряда десятилетий, основные причины и механизмы развития патологии по-прежнему остаются неясными.

До 1980-х годов формирование и течение функциональных расстройств кишечника связывали исключительно с нарушением его двигательной активности. По мере развития современных методов исследования стало очевидно, что дискинезия кишечника не коррелирует с выраженностью болевого синдрома и другой симптоматикой СРК. Нарушения моторики

при данном заболевании неспецифичны и встречаются при разных органических заболеваниях кишечника, а также у здоровых людей, не предъявляющих никаких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Изучение особенностей восприятия боли при СРК привело к формированию теории висцеральной гиперчувствительности. Так, W.Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил снижение порога болевой чувствительности при быстром механическом растяжении стенки кишки при этом заболевании. В дальнейших исследованиях получило подтверждение более интенсивное восприятие боли у лиц с СРК. Однако механизм формирования абдоминалгии до сих пор остается неясным. Детальное изучение личности и психологических особенностей больных позволило говорить о субъективном искажении болевого ощущения: неспособности отличить физическую боль от эмоционального переживания [6, 7]. Не исключено, что снижение порога болевой чувствительности во время проведения баллонно-дилатационного теста связано с повышенной фиксацией на ощущениях в кишечнике [8].

В качестве возможных этиологических факторов СРК рассматриваются перенесенные острые желудочно-кишечные инфекции, изменение состава микробиоты пищеварительного тракта, пищевая аллергия и непереносимость отдельных продуктов [9, 10].

В последние годы при изучении вопросов патофизиологии заболевания большое внимание уделяется полиморфизму генов, отвечающих за моноаминовый обмен, синтез интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли α [11, 12].

Высокая достоверность выявлена при изучении связи СРК с изменениями в психоэмоциональной сфере [13–15]. По данным разных авторов, от 54 до 100% больных демонстрируют изменения личностно-характерологического профиля. Очень высок уровень тревожных и депрессивных расстройств при указанной патологии – как наиболее универсальных реакций со стороны психической сферы при внешнем или внутреннем неблагополучии [16–18]. В ряде исследований указывается на высокий уровень (до 100%) личностной акцентуации у больных с тяжелым течением СРК [19, 20]. Некоторые авторы отмечают преобладание депрессивных расстройств у больных с СРК с констипацией и тревожных (чаще всего в рамках ипохондрического расстройства) – у больных с диарейной формой заболевания [21, 22].

Современный этап изучения патофизиологических механизмов СРК характеризуется смещением акцентов с двигательных нарушений на феномен висцеральной гиперчувствительности и дисфункцию нейрогуморальной регуляции, тесно связанные с изменениями в автономной и психической сферах [20, 23, 24].

Сигналы из высших вегетативных центров в норме оптимизируют работу кишечника, его двигательную и секреторную активность с учетом меняющихся внешних и внутренних факторов. Обратная связь кишечник–мозг посредством сложных рефлекторных влияний участвует в формировании настроения [25].

Многочисленные нервно-психические и информационные перегрузки, стремительный ритм жизни

предъявляют повышенные требования к адаптационной системе человека. Последние десятилетия на фоне распространения психосоматической патологии, связанной с феноменом дезадаптации и сопровождающейся полисистемными вегетативными дисфункциями, наблюдается значительное увеличение числа больных с СРК [1, 26].

Высокий уровень коморбидности СРК с психическими заболеваниями невротического уровня, а также роль автономной дисфункции в патофизиологии функциональных кишечных расстройств послужили основанием для использования антидепрессантов в лечении СРК. Многочисленные научные работы о применении этой группы препаратов при СРК появились более 30 лет назад. Данные современных метаанализов подтверждают высокую эффективность антидепрессантов у пациентов с СРК [17, 27, 28].

Следует отметить, что антидепрессанты помимо изменения психоэмоционального фона обладают выраженным соматотропным и вегетотропным действием, что объясняет их широкое применение в терапевтической практике [15, 29].

Рекомендации Римского консенсуса III пересмотра включают в себя назначение антидепрессантов трициклической группы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при тяжелом, рефрактерном течении СРК [30].

Стандарты диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний Минздрава России (2012 г.) также рекомендуют применение антидепрессантов данных классов при неэффективности другой медикаментозной терапии заболевания. В рамках Римского консенсуса III препараты трициклической структуры предлагается использовать преимущественно при диарейной форме СРК. В стандартах Минздрава России при СРК с диареей и без диареи рекомендованы препараты класса неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (амитриптилин, кломипрамин, мапротилин) антидепрессанты группы СИОЗС (сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам) [31, 32].

Антидепрессанты трициклической структуры за счет выраженного холинолитического эффекта могут усилить проявления констипации, поэтому при СРК с преобладанием запоров препараты данной группы должны назначаться с осторожностью [15].

Следует также учитывать особенности психического статуса пациентов. При сильной тревоге амитриптилин, кломипрамин, имипрамин будут оказывать более выраженный седативный эффект, в то время как некоторые препараты из группы СИОЗС (флуоксетин) должны активнее использоваться при явных симптомах депрессии. В ряде случаев они могут усиливать тревожность, отрицательно влиять на проявления вегетативной дисфункции, которая встречается при СРК почти в 100% случаев [20, 33].

Дозы антидепрессантов, применяемых при соматической патологии, всегда ниже тех, которые используются в психиатрии. Большинство авторов предлагают начинать с минимальных дозировок, постепенно повышая их до достижения клинического эффекта [34, 35].

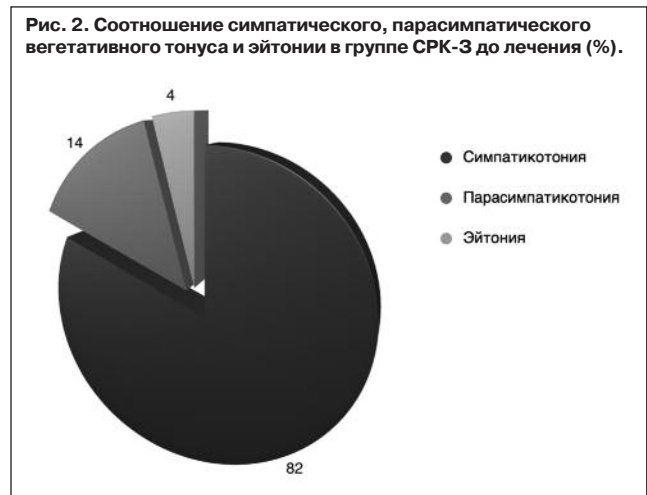
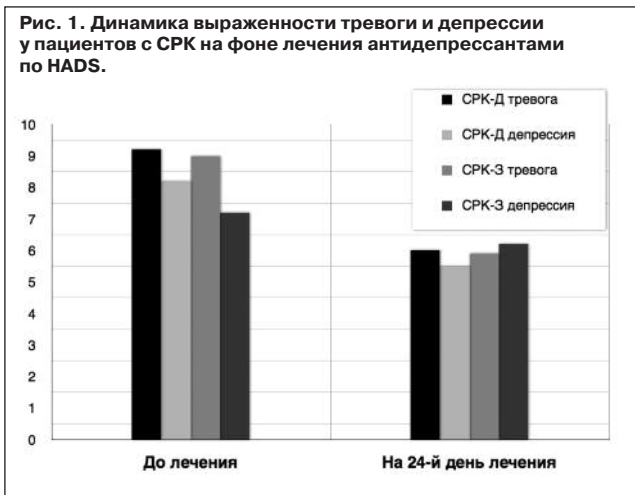
Продолжительность лечения антидепрессантами при СРК в большинстве работ не указывается и должна

Таблица 1. Динамика выраженности абдоминальной боли и нарушения характера дефекации у больных с СРК на фоне терапии антидепрессантами

Группы	ВАШ		Характер стула (по Бристольской шкале)	
	при поступлении	на 24-й день терапии	при поступлении	на 24-й день терапии
СРК-Д	4,5±0,38*	1,8±0,29*	6-й тип*	4-й тип*
СРК-З	5,8±0,59**	2,1±0,32**	2-й тип	3-й тип

*Достоверность различий в группе СРК-Д до лечения и на фоне проводимой терапии ($p < 0,01$);

**достоверность различий в группе СРК-З до лечения и на фоне проводимой терапии ($p < 0,01$).



определяться индивидуально. В стандартах Минздрава России средняя продолжительность курса лечения – около 18–30 дней [31, 32], однако стоит отметить, что в большинстве случаев курсы лечения должны быть более продолжительными.

Целью нашей работы был анализ состояния больных с рефрактерной формой СРК при лечении антидепрессантами, а также динамики разносторонних проявлений заболевания, связанных с его патофизиологическими механизмами.

Материалы и методы исследования

Мы обследовали 52 женщины с диагнозом СРК. Из них 29 (50%) имели форму СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и 29 (50%) – с преобладанием запоров (СРК-З). Возраст больных колебался от 19 до 65 лет и в среднем составил 41,2±11,7 года. В исследование отбирались пациентки с рефрактерным течением заболевания, отмечавшие постоянное нарушение стула на протяжении последних 12 мес и более, частые выраженные боли в животе, неэффективность терапии препаратами, стандартно применяемыми в гастроэнтерологии (спазмолитики, синтетические аналоги энкефалина, антидиарейные средства, слабительные препараты, пре- и пробиотики). Длительность заболевания в среднем составила 9,3±4,1 года.

В клиническом аспекте проводилась оценка болевого абдоминального синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), регистрировался характер дефекации (по Бристольской шкале форм кала).

Для интегральной оценки функционального состояния автономной нервной системы (АНС) использовали расчет вегетативного индекса Кердо, показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Отрицательное значение индекса Кердо расценивалось как парасимпатикотония, положительное – симпатикотония. При эйтоническом состоянии АНС индекс равен нулю [36].



Из статистических показателей ВСР в нашей работе использовали SDNN, RMSSD и pNN50%, рассчитываемые по массиву кардиоинтервалов. Применяли также геометрический метод анализа ВСР. Вычисляли индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), вегетативный показатель ритма (ВПР), индекс напряжения (ИН) регуляторных систем [37].

Показатели SDNN и RMSSD характеризуют адаптационные возможности организма в целом. Показатель, связанный непосредственно с активностью парасимпатической составляющей вегетативного фона, – pNN50%. По сути, все показатели временного анализа ВСР предназначены для оценки функционального состояния парасимпатической нервной системы. При увеличении симпатической активности АНС отмечается снижение показателей статистического анализа ВСР, при парасимпатикотонии – повышение [38].

Таблица 2. Динамика показателей временного анализа ВСР у больных с СРК под действием терапии антидепрессантами

Показатели ВСР	СРК-Д		СРК-З		Контроль
	до лечения	на 24-й день терапии	до лечения	на 24-й день терапии	
SDNN	21,64±2,82*	34,07±3,64	20,00±2,56*	26,12±3,48	54,04±4,09
RMSSD	14,70±2,78*	18,87±2,78	16,89±3,28*	22,36±1,96	33,88±2,17
pNN50%	6,45±0,20	7,10±0,43	6,14±0,44	6,98±0,84	7,42±0,24
ИВР	148,18±33,46*	84,16±23,15**	160,43±49,17*	90,22±35,80**	19,49±2,10
ПАПР	15,40±2,09*	14,24±1,98	18,40±3,16*	10,20±2,46**	4,50±0,33
ВПР	14,75±1,95*	11,39±1,87	16,81±2,61*	12,80±2,92	5,31±0,29
ИН	1026,90±241,78*	833,28±191,14	1298,58±427,81*	769,98±392,84**	116,88±12,56

*Достоверность разницы показателя в группах СРК и группе контроля при первичном обследовании (p<0,01);

**достоверность отличия показателей ВСР в группах СРК-Д и СРК-З после лечения по сравнению с данными при поступлении (p<0,05).

Рис. 4. Соотношение симпатического, парасимпатического вегетативного тонуса и эйтонии в группе СРК-Д до лечения (%).

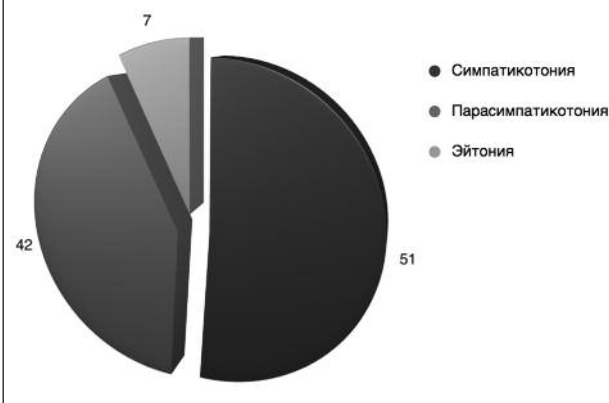
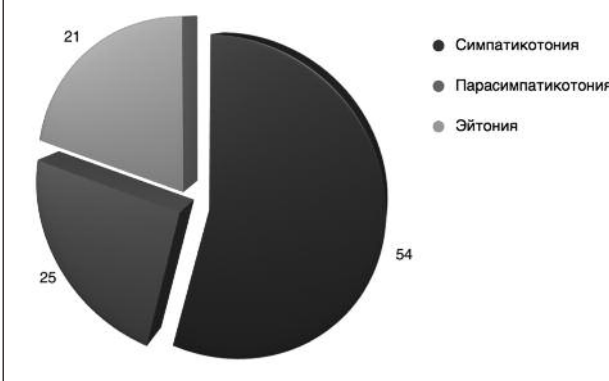


Рис. 5. Соотношение симпатического, парасимпатического вегетативного тонуса и эйтонии в группе СРК-Д на 24-й день терапии (%).



Состояние психоэмоционального статуса пациентов изучалось с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Сумма баллов по соответствующей шкале до 8 расценивалась как норма, от 8 до 11 баллов – как субклинически выраженная тревога или депрессия. Пациенты, имеющие оценку выше 12 баллов, в исследование не включались из-за сложности дифференциации проявлений СРК и психопатологического расстройства.

Больные в группах (СРК-Д и СРК-З) получали лечение антидепрессантами трициклического ряда (амитриптилин и пипофезин), препаратами СИОЗС (сертралин и флувоксамин), а также антидепрессантами тетрациклической структуры (миансерин и мапротилин). Дозы медикаментов составляли 25–50% от среднетерапевтических, используемых при депрессиях и тревожно-депрессивных расстройствах. Распределение больных осуществлялось таким образом, чтобы равное число пациентов в группах с диареей и запорами получали антидепрессанты всех трех групп соответственно. Обследование больных проводилось при поступлении и в динамике (в среднем на 24-й день терапии).

Группу сравнения при инструментальной оценке состояния автономной сферы составили 22 здоровых добровольца, средний возраст – 40,8±9,9 года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 7.0. В зависимости от типа распределения достоверность различий между группами определяли с использованием критериев Манна–Уитни, Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая динамику основных клинических проявлений СРК (абдоминалгии и нарушений дефекации)

на фоне проводимой терапии антидепрессантами трициклической и тетрациклической структуры, а также препаратами СИОЗС, мы получили данные, приведенные в табл. 1.

У пациентов в группе СРК-З абдоминалгия была более выраженной, чем при диарейной форме заболевания. Из приведенных данных видно, что антидепрессанты значительно уменьшают выраженность абдоминальной боли во всех группах и способствуют нормализации дефекации, особенно при СРК-Д.

Изменения психоэмоционального состояния больных, выраженность тревожного и депрессивного синдрома в динамике лечения приведены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, во всех группах отмечалось снижение уровня тревожных и депрессивных изменений психического статуса на фоне проводимой терапии. Изначально уровень тревожности у больных с диареей и констипацией был практически одинаковым, а динамика его снижения по HADS – сопоставимой. Уровень депрессии был незначительно выше у пациентов с диареей, что не согласуется с рядом литературных данных по этому вопросу [21, 22]. Возможно, расхождение связано с изначальными ограничениями при подборе пациентов в исследование: больные с выраженными тревожными и депрессивными изменениями были исключены из протокола.

В динамике проводимой терапии отмечалось снижение уровня депрессии в группах, более выраженное у пациентов с СРК-Д. Достоверной разницы при оценке динамики психического статуса по HADS мы не получили ($p \leq 0,1$).

Учитывая значение вегетативной дисфункции в патогенезе СРК и наличие автономных расстройств у 100% пациентов с рефрактерным течением заболевания, проводилась интегральная оценка состояния вегетативной сферы у пациентов в динамике терапии как клиническими, так и инструментальными методами.

Данные, полученные при расчете вегетативного индекса Кердо в двух группах (при поступлении и на фоне лечения антидепрессантами), представлены на рис. 2–5.

Из рис. 2–5 видно преобладание симпатических влияний в вегетативном фоне у больных с СРК-Д и СРК-З как при поступлении, так и в динамике проводимой терапии. В группе с диареей парасимпатический вегетативный тонус встречался в большем проценте случаев, чем в группе с запорами. На фоне проводимой терапии в группе СРК-З число больных с симпатикотонией заметно уменьшилось за счет увеличения процента эйтонии и усиления парасимпатических влияний. В группе с диареей отмечены незначительный рост симпатикотонии и значительное увеличение процента больных с эйтонией.

Анализ ВСР проводился временными методами при короткой (5 мин) записи. Группа контроля сопоставима по возрасту с обследуемыми пациентами. Статистические и геометрические характеристики ВСР приведены в табл. 2.

Анализ данных табл. 2 показал, что у больных с СРК в двух группах при первичном обследовании отмечается достоверное снижение показателей SDNN и RMSSD. Прослеживается тенденция к снижению показателя рNN50%. Выявленные изменения указывают на уменьшение активности парасимпатической нервной системы и преобладание симпатического тонуса. В динамике лечения отмечается увеличение значений всех показателей статистического анализа, что свидетельствует о повышении парасимпатической активности, тенденции к нормализации в вегетативной сфере. При этом более выраженная положительная динамика отмечалась в группе СРК-Д.

Полученные данные подтверждают результаты клинического исследования вегетативной сферы (расчет индекса Кердо).

При изучении динамики геометрических показателей ВСР видно, что в группах с СРК отмечаются выраженные признаки вегетативной дисфункции, значительное напряжение регуляторных систем организма. При первичном обследовании достоверно повышены все показатели в группах СРК-Д и СРК-З по сравнению со здоровыми индивидами.

В динамике лечения отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса вегетативного равновесия в каждой из групп, показателей адекватности процессов регулирования, ИН в группе СРК с констипацией.

Полученные данные свидетельствуют об уменьшении выраженности вегетативной дисфункции и симпатикотонии за счет повышения активности парасимпатического отдела АНС у больных с СРК на фоне лечения антидепрессантами. Динамика геометрических показателей ВСР согласуется с данными, полученными при изучении психоэмоционального состояния пациентов: по HADS выраженность тревоги и депрессии на субклиническом уровне на фоне терапии снижается до нормальных величин.

Выводы

Анализ результатов проведенного исследования показал, что антидепрессанты трициклической и тетрациклической структуры, а также антидепрессанты из группы СИОЗС эффективно купируют основные проявления СРК с рефрактерным течением, влияя на ряд патогенетических механизмов заболевания, таких как изменения психоэмоциональной сферы, дисфункция автономных структур регуляции.

Особенности моноаминового обмена при СРК еще плохо изучены, не исключено, что ингибиторы обратного захвата моноаминов позитивно влияют на динамику абдоминальной боли, нарушения чувствительности и кишечной моторики именно через этот механизм.

В дальнейшем представляется перспективным детальное изучение сравнительной эффективности разных групп антидепрессантов при различных типах СРК.

Антидепрессанты должны более широко применяться у пациентов с СРК, резистентных к другим средствам медикаментозной терапии.

Литература

1. Самсонов АА, Баранова ЕЮ, Плотникова МВ, Краснова НГ. Синдром раздраженного кишечника – болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты. *Лечащий врач*. 2012; 2: 34–48.
2. Jones MP, Dilley JB, Drossman DA, Crowell MD. Brain-gut connections in functional disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91–103.
3. Бельмер С.В., Коваленко АА., Гасилина Т.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии. *Лечащий врач*. 2012; 2: 58–61.
4. Турко Т.В., Махов В.М. Синдром раздраженного кишечника. *Рус. мед. журн.* 2006; 1: 52–61.
5. Abrahamson H, Tornblom H, Van Oudenbrouwe L. Colonic transit time and its influence on abnormal bowel habits, IBS symptoms and psychological symptoms. Sweden, Stockholm: UEGW 2011; p. 22–6.
6. Головенко О.В., Михайлова Т.Л., Макаrchук П.А. Синдром метеоризма: причины и возможности лечения. *Фарматека*. 2009; 2: 64–7.
7. Delvaux M. Do we need to perform rectal distention test to diagnose IBS in clinical practice? *Gastroenterology* 2002; 122: 2075–8.
8. Полуэктова Е.А., Ивашкин В.Т., Шентулин А.А. и др. Обоснование применения психотропных препаратов у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2007; 9 (7): 50–3.
9. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Синдром раздраженного кишечника. *Уч. пособие*. М., 2011.
10. Ткач С.М., Сизенко А.К. Модификация диеты как одна из ключевых стратегий ведения больных с синдромом раздраженного кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2013; 2 (70): 119–27.
11. Pata C, Erdal E, Yazc K et al. Association of the -1438G/A and 102T/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 561–6.
12. Saito YA, Petersen GM, Locke GR III, Talley NJ. The genetics of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (11): 1057–65.
13. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology

14. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62 (6): 591–9.
15. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А. Поиск новых возможностей лечения синдрома раздраженного кишечника с рефрактерным течением. *Фарматека*. 2013; 2: 73–8.
16. Drossman DA. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995; 123: 688–97.
17. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32 (7): 1221–33.
18. Данилов Д.С., Морозова В.Д., Коробкова И.Г., Лукьянова Т.В. Синдром раздраженного кишечника в практике психиатра (проблема нозологической самостоятельности) и возможности его лечения антидепрессантами (на примере эффективности пароксетина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 2: 46–51.
19. Лоранская И.Д., Гехт А.Б., Козлова Ю.А. Синдром раздраженного кишечника с рефрактерным течением: психоэмоциональные особенности пациентов и динамика клинических проявлений под действием антидепрессантов. *Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ «Мультидисциплинарные подходы к гастроэнтерологическим проблемам»*. М., 2013; с. 100–1.
20. Макарова И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы, вегетативного и психоэмоционального статуса у пациентов с патологией толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
21. Колесников Д.Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические состояния, типология, терапия). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
22. Балукова Е.В. Психический статус пациентов с синдромом раздраженного кишечника и пути его фармакологической коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
23. Elsenbruch S, Rosenberger C, Enck P et al. Affective disturbances modulate the neural processing of visceral pain stimuli in irritable bowel syndrome: an fMRI study. *Gut* 2010; 59 (4): 489–95.
24. Manabe N, Tanaka T, Hata I et al. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome—from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45 (1): 15–23.
25. Liss JL, Alpers D, Woodruff RA. The irritable colon syndrome and psychiatric illness. *Dis Nerv Sys* 1973; 34: 151–7.
26. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. *Практ. рук-во для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
27. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Пособие для врачей и клинических фармакологов*. СПб., 2008.
28. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58 (3): 367–78.
29. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. *Практ. рук-во для врачей*. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995.
30. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–90.
31. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 9 ноября 2012 г. № 774н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». *Рос. газета (спец. выпуск)*. 2013; 17 (123/1) [6099/1].
32. Приказ от 24 декабря 2012 г. № 1420н. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (без диареи)». *Рос. газета (спец. выпуск)*. 2013; 125/1 (6101/1).
33. Лоранская И.Д., Козлова Ю.А., Готовцева Г.Н., Тумуров Д.А. Синдром раздраженного кишечника: динамика вегетативных изменений под действием психофармакотерапии. *Сб. тезисов 40-й научной сессии ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии»*. М., 2014; с. 117.
34. Cole C. The Brain-Gut Axis: When and How to Prescribe TCAs and SSRIs for IBS. www.bcplive.com/conferences/acg_2010/The-Brain-Gut-Axis-When-and-How-to-Prescribe-TCAs-and-SSRIs-for-IBS
35. Crowell MD, Jones MP, Dineen TN et al. Review Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *J Neurogastroenterol Motil* 2004; 5 (7): 736–42.
36. Kéréd I. Statistical analysis of vegetative reactions under various meteorological conditions. *Vortrag, gehalten am 5.IX.1963 zu Pau anlässlich des III. Internat Kongresses d Intern Ges f Biometeorologie (künftige Publikation in den Proceedings des Kongresses, Pergamon Press, London)*.
37. Баяевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина, 2000.
38. Бабуниц И.В., Мириджанян Э.М., Машиах Ю.А. Алгоритм анализа вариабельности сердечного ритма. *Ставрополь*, 2002.

Хронический вирусный гепатит В: диагностика и лечение

Т.Е.Полунина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Вирусный гепатит В (HBV) – инфекционное заболевание, которое характеризуется тяжелым воспалительным поражением печени [1]. Бывают разные формы заболевания – от носительства вируса до острой печеночной недостаточности, цирроза и рака печени. Исход заболевания определяется особенностями иммунного статуса и возрастом заболевшего. Источниками возбудителя инфекции являются больные острыми и хроническими формами болезни, а также лица с субклиническим течением инфекционного процесса. Пациенты становятся инфекционно опасными с конца инкубационного периода.

Хронический гепатит В (ХГВ) является одним из распространенных заболеваний среди разновидностей ХГ (рис. 1). Поэтому рассмотрим более подробно особенности его эпидемиологии, этиологии, патогенеза и лечения.

HBV-вирус является ДНК-содержащим и относится к семейству гепаднавирусов. Его диаметр – 41 нм. Центральное положение занимает нуклеокапсид, или ядро (core). Нуклеокапсид имеет 27 нм в диаметре, в его состав входит «сердцевинный» антиген (Ag) – HBcAg, а также Ag инфекционности – HBeAg. Нуклеокапсид окружен оболочкой толщиной около 4 нм, белок которой назван «поверхностный» Ag, или HBsAg. Широко распространено другое его название – «аустралийский Ag». В настоящее время известно 8 генотипов HBV (от А до Н).

В зависимости от статуса HBeAg выделяют два варианта ХГВ: HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный. На протяжении последнего десятилетия наблюдался рост числа пациентов с HBeAg-негативным ХГВ в результате старения HBV-инфицированной популяции и преобладания специфических генотипов HBV. Это привело к превалированию данной формы заболевания во многих регионах мира, включая Европу [2].

Клинические проявления инфекции HBV зависят от того, в каком возрасте приобретен вирус. В азиатских странах с высокой распространенностью HBV-вирус приобретает перинатально от инфицированных матерей. Он не сопровождается острым гепатитом, но это приводит к хронической инфекции у более чем 90% больных. Впоследствии цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развиваются в 40% случаев. Напротив, в западных странах с низкой распространенностью HBV-инфекции (рис. 2) вирус редко приобретает перинатально. Он обычно приобретает в период юности. Инфекция в зрелом возрасте обычно вызывает острый гепатит. Прогрессирование в ХГ встречается реже, чем риск развития ГЦК [3].

Серологические признаки перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причем 350–400 млн человек являются хроническими носителями HBsAg. Спектр проявлений хронической HBV-инфекции и варианты ее естественного течения чрезвычайно разнообразны: от бессимптомного носительства до прогрессирующего ХГ, который может привести к циррозу печени и ГЦК [2].

Заболеваемость ХГВ в России в 2005–2011 гг. представлена в табл. 1.

Основная опасность гепатита В состоит в том, что около 5–10% зараженных им лиц становятся хрониче-

ски инфицированными. В будущем незначительная часть этих людей выздоравливают, у остальных на всю жизнь остается ХГ, который может постепенно перейти в цирроз печени.

Факторы риска инфицирования гепатитом В

Вероятность того, что HBV-инфекция станет хронической, зависит от возраста, в котором человек был инфицирован [5]. С наибольшей вероятностью хроническая HBV-инфекция развивается у детей раннего возраста – у 90% детей, инфицированных в течение первого года жизни, и у 30–50% – инфицированных в возрасте от 1 до 4 лет. 25% взрослых людей, хронически инфицированных в детстве, умирают от связанных с гепатитом В рака или цирроза печени, 90% здоровых взрослых людей, инфицированных HBV, выздоравливают и полностью избавляются от вируса в течение 6 мес.

На рис. 3 представлено естественное развитие гепатита В. Вследствие вирусной репликации повышается уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), что приводит к прогрессированию болезни, фиброзу, циррозу, ГЦК и в конечном счете к смерти.

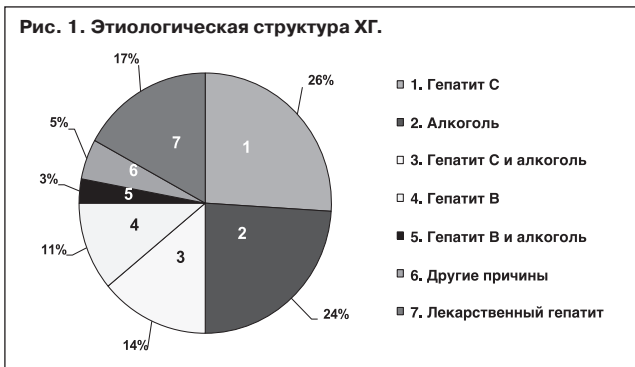
Для постановки диагноза ХГВ необходимо наличие HBsAg или ДНК HBV в сыворотке крови в течение по крайней мере 6 мес. Типичное развитие цирроза приводит к декомпенсированному циррозу. Пациенты с таким диагнозом нуждаются в трансплантации печени.

Диагностика

На первом этапе диагностики необходимо определить причинно-следственную связь между хронической HBV-инфекцией и поражением печени, провести оценку тяжести патологического процесса в печени. Кроме того, всем родственникам первой степени родства и половым партнерам пациентов с хронической HBV-инфекцией следует рекомендовать определение сывороточных маркеров HBV-инфекции (HBsAg, анти-сА HBcAg и HBsAg – анти-HBc, анти-HBs) и вакцинацию при отсутствии этих маркеров.

Не у всех пациентов с ХГВ постоянно повышена активность аминотрансфераз. У больных в фазе иммунной толерантности и лиц с неактивным носительством всегда определяется нормальный уровень АЛТ, периоды нормализации этого показателя могут наблюдаться и у части пациентов с HBeAg-негативным ХГВ. Следовательно, очень важно длительное медицинское наблюдение.

Оценка тяжести поражения печени должна включать контроль биохимических показателей, в том числе аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина плазмы и глобулинов, общий анализ крови, определение протромбинового времени и ультразвуковое исследование печени. Обычно активность АЛТ выше, чем АСТ. Однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение. Характерные признаки цирроза – прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня γ-глобулинов и удлинение протромбинового времени,

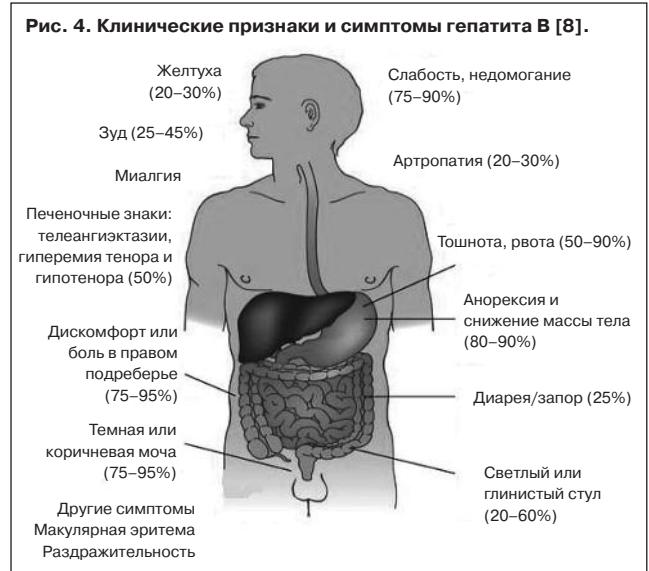
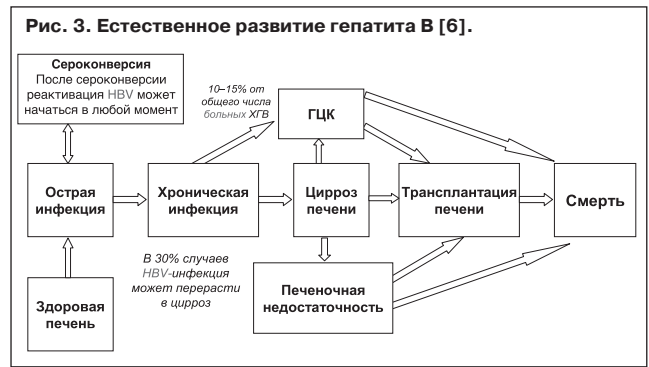


что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов.

Выявление ДНК HBV и определение ее концентрации чрезвычайно важны для диагностики, решения вопроса о проведении терапии и дальнейшего наблюдения пациентов. Настоятельно рекомендуется использование количественных методов определения уровня ДНК HBV на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, что обусловлено их высокой чувствительностью, специфичностью, точностью и широким динамическим диапазоном. Всемирная организация здравоохранения определила международный стандарт для унификации описания концентраций ДНК HBV [7]. Концентрацию HBV-ДНК в сыворотке следует выражать в МЕ/мл, чтобы обеспечить возможность сравнения результатов. У одного и того же пациента необходимо использовать один и тот же метод исследования для оценки эффективности противовирусной терапии (ПВТ). Для перевода значений ДНК HBV, выраженных в копиях/мл, в МЕ/мл значение в копиях/мл делится на 5.

Необходимо также проводить систематический **поиск других возможных причин хронического заболевания печени**, включая ко-инфекцию вирусами гепатитов D, C (HDV, HCV) и/или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У пациентов с хронической HBV-инфекцией требуется также определять антитела к вирусу гепатита A (анти-HAV), а при их отсутствии следует рекомендовать вакцинацию против HAV. Необходимо также принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний – таких как алкогольные и метаболические поражения печени, сопровождающиеся стеатозом или стеатогепатитом.

Пациентам часто рекомендуется **проведение биопсии печени** для определения степени воспаления, некроза и фиброза, так как сведения о морфологических изменениях печени могут оказаться полезными при принятии решения о начале терапии. Показания к биопсии печени определяются вместе с показаниями к терапии. Биопсия также может помочь выявить другие возможные причины поражения печени – такие как стеатоз или стеатогепатит. Очень важно, чтобы при пункционной биопсии размер получаемого образца был достаточно большим для точного суждения о сте-



пени поражения печени и выраженности фиброза. Биопсия обычно не требуется больным с клиническими признаками цирроза печени, а также пациентам, которым терапия показана независимо от степени активности процесса и стадии фиброза.

Растет интерес к использованию неинвазивных методов, позволяющих оценить выраженность печеночного фиброза. Эти методы, основанные на определении серологических параметров или проведении непрямо́й эластографии, могут использоваться вместо или как дополнение к биопсии. Транзиторная эластография, будучи неинвазивным методом, широко применяется в Европе. Данный метод характеризуется высокой точностью при диагностике цирроза печени, хотя трактовка его результатов может быть затруднена при выраженном воспалении с высокой активностью АЛТ, а также в связи с отсутствием единых критериев оценки уплотнения печени как признака фиброза в разных исследованиях.

Специфические симптомы хронической HBV-инфекции отсутствуют. У большинства пациентов вообще не наблюдается клинических проявлений заболевания; у остальных отмечаются повышенная утомляемость, тошнота, мышечные и суставные боли, дискомфорт в правом подреберье, печеночные знаки – телеангиэктазии, «печеночные ладони», желтуха (рис. 4). В 10–20% случаев наблюдаются внепеченочные проявления – узелковый полиартериит, апластическая анемия, папулезный акродерматит, гломерулонефрит.

Пациент, у которого гепатит В выявлен впервые, должен пройти полное медицинское обследование. Акцент необходимо сделать на выявлении факторов риска развития HBV-инфекции, ее сочетания с гепатитом С, вызываемым HCV, и ВИЧ. Должны быть учтены факторы, которые могут осложнить течение заболеваний печени (например, употребление алкоголя).

Таблица 1. Заболеваемость ХГВ (на 100 тыс. населения) в РФ [4]

Нозология	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
ХГВ	13,9	14,1	14	14,2	14,4	13,3	13

Таблица 2. Типичные сочетания маркеров гепатита В и соответствующее клиническое значение (диагноз)

HBsAg	Анти-HBs	Анти-HBc	HBeAg	Анти-HBe	Заключение (диагноз)
+	-	IgM	+	-	Высокоинфекционный острый гепатит В
+	-	IgG	+	-	Высокоинфекционный ХГВ
+	+	IgG	-	+	Затухающий или ХГВ с низкой инфекционностью*
+	+	+	+/-	+/-	Инфекция двумя разными подтипами HBV или текущая сероконверсия. Встречается редко
-	-	IgM	+/-	+/-	Острый гепатит В или анти-HBc-окно
-	-	IgG	-	+/-	Застарелый гепатит В или носительство HBsAg с низкой репликацией
-	+	IgG	-	+/-	Затухающий острый гепатит В
-	+	-	-	-	Леченый гепатит В. Реакция на введение вакцины против гепатита В. Ошибочный анализ

*При подозрении на ХГВ следует провести ПЦР-исследование на HBV-ДНК.

Таблица 3. Значения показателей HBV-ДНК и АЛТ, при которых рекомендовано лечение

Показатель	AASLD* 2007	APASL 2008	EASL 2009
HBV-ДНК, МЕ/мл (копий/мл)	>20 000 (>10 ⁵)	HBeAg-позитивные ≥20 000 (≥10 ⁵) HBeAg-негативные ≥2000 (≥10 ⁴)	>2000 (>10 ⁴)
АЛТ	>2 ВГН	≥2 ВГН	ВГН

Примечание. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver), EASL (European Association for the Study of the Liver) – соответственно американская, азиатско-тихоокеанская и европейская ассоциации по изучению печени.

У больных ХГВ следует тщательно собрать анамнез, необходимо предупредить заражение контактных лиц, возможно проведение прививки от HBV.

Предлагаемый алгоритм диагностики вирусных гепатитов представлен на рис. 5.

HBsAg обнаруживается в крови через 2–8 нед после заражения и в большинстве случаев исчезает из сыворотки через 4 мес после заражения. **HBeAg** появляется в острый период болезни и существует в течение короткого промежутка времени. Его обнаружение при ХГ или циррозе печени свидетельствует о продолжающемся развитии и размножении вируса (табл. 2).

Лечение

Цель терапии гепатита В – повысить качество и продолжительность жизни путем предотвращения прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсации цирроза, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти. Эта цель может быть достигнута при стойком подавлении репликации HBV. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК, особенно у пациентов, еще не имеющих цирроза печени [9].

Показания к терапии. При HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном ХГВ показания к терапии не различаются. Для принятия решения о начале терапии используются главным образом три критерия:

- уровень ДНК HBV в сыворотке;
- активность АЛТ;
- тяжесть поражения печени.

Лечение следует начинать при уровне ДНК HBV более 2000 МЕ/мл, активности АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), наличии умеренно либо сильно выраженного воспалительно-некротического процесса и/или по крайней мере умеренного фиброза, выявленных по результатам биопсии (или других неинвазивных методов, если будет подтверждена их диагностическая ценность при HBV-инфекции) с использованием какой-либо стандартизованной оценочной шкалы. В случае наличия указанных вирусологиче-

ских и гистологических критериев лечение должно быть начато даже при нормальной активности АЛТ. При принятии решения о начале терапии следует учитывать также возраст, состояние здоровья пациента, семейный анамнез ГЦК или цирроза печени и внепеченочные проявления HBV-инфекции.

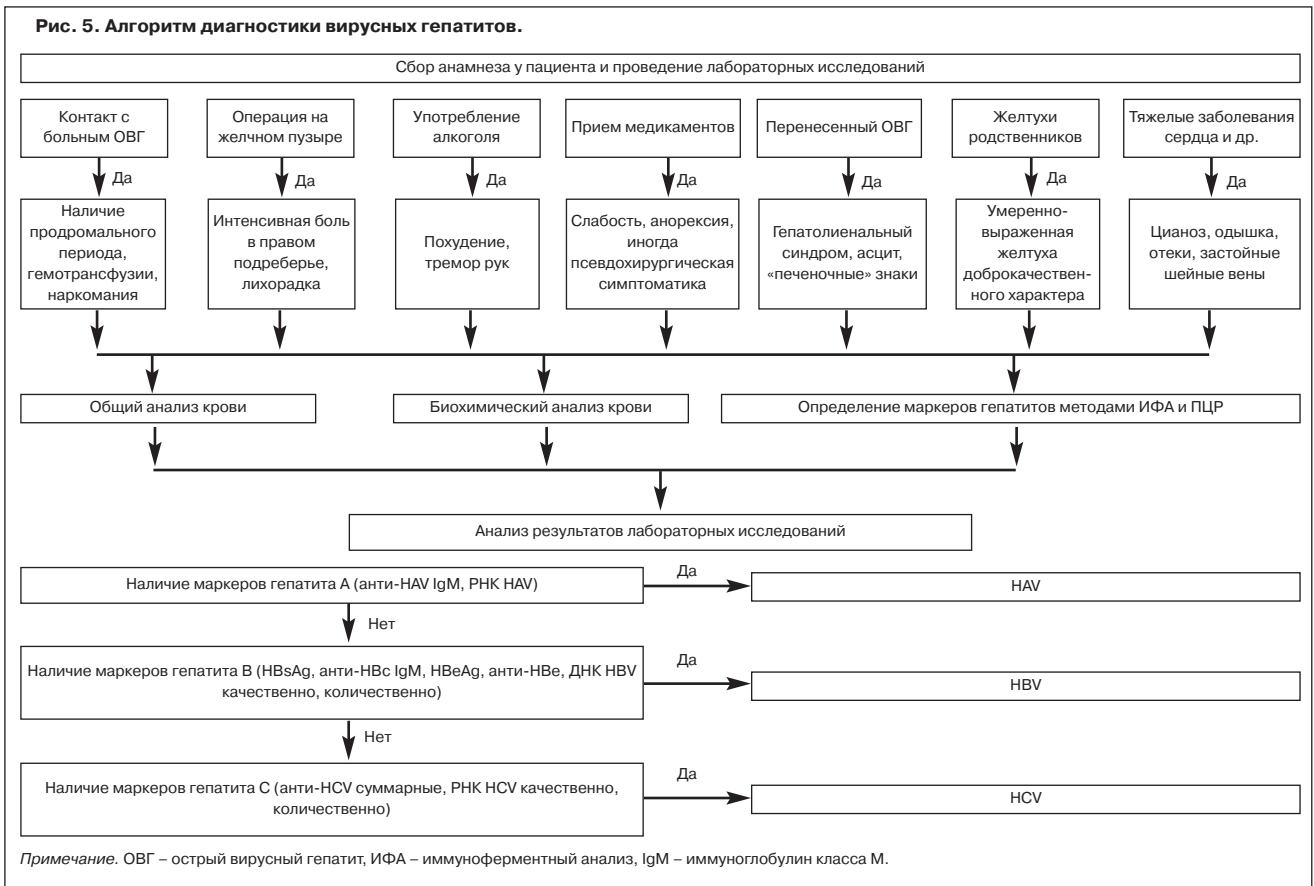
Ниже перечислены подгруппы пациентов, для которых необходимость биопсии печени и ПВТ должна рассматриваться отдельно.

1. *Пациенты в фазе иммунной толерантности.* Немедленная биопсия печени и ПВТ не требуются у HBeAg-позитивных пациентов в возрасте до 30 лет со стойко нормальной активностью АЛТ и высоким уровнем ДНК HBV без признаков поражения печени и без семейного анамнеза ГЦК или цирроза печени. Обязательно наблюдение и обследование каждые 3–6 мес. У таких же пациентов старше 30 лет либо с семейным анамнезом ГЦК или цирроза печени целесообразны биопсия печени и даже лечение противовирусными препаратами.

2. *HBeAg-негативные пациенты* со стойко нормальной активностью АЛТ (при определении уровня АЛТ каждые 3 мес в течение по крайней мере 1 года) и уровнем ДНК HBV более 2000, но менее 20 000 МЕ/мл без признаков поражения печени. Немедленная биопсия печени и ПВТ не требуются. В таких случаях обязательно наблюдение в течение не менее 3 лет с определением активности АЛТ каждые 3 мес и уровня ДНК HBV каждые 6–12 мес. После 3 лет наблюдение должно проводиться пожизненно, как и у всех лиц с неактивным носительством HBV. Может быть полезна неинвазивная оценка выраженности фиброза с помощью аппарата «Фиброскан».

3. *Пациенты с активным ХГВ.* Лечение можно начинать даже без биопсии печени у HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов с уровнем АЛТ более 2 ВГН и ДНК HBV более 20 000 МЕ/мл. У таких больных биопсия может дать дополнительную полезную информацию, но обычно не влияет на принятие решения о начале терапии. В случае начала лечения без биопсии печени настоятельно рекомендуется неинвазивное об-

Рис. 5. Алгоритм диагностики вирусных гепатитов.



следование для оценки степени фиброза и, что еще важнее, для подтверждения или исключения цирроза печени.

4. Пациенты с компенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке. Терапия показана даже при нормальной активности АЛТ.

5. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и наличием ДНК HBV в сыворотке. Необходимо немедленное начало лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов (АН). При подавлении репликации вируса отмечается значительное клиническое улучшение. Однако ПВТ может быть не вполне эффективной у ряда пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, они должны рассматриваться в качестве кандидатов на трансплантацию печени.

Как было сказано выше, кандидаты на лечение определяются по уровню HBV-ДНК и АЛТ, а также в зависимости от степени поражения печени (табл. 3).

Существует две терапевтические стратегии лечения ХГВ (табл. 4), имеющие как преимущества, так и недостатки.

Эффективность схем лечения. В настоящее время для лечения ХГВ могут использоваться: интерферон (ИФН), пегилированный ИФН (пег-ИФН) и 6 АН – 4 нуклеозидных (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и 2 нуклеотидных (адефовир и тенофовир).

Точкой приложения ИФН функциональной активности является процесс трансляции вирусной мРНК. Процессы синтеза и выделения инфицированными клетками ИФН активируют запуск прямых защитных механизмов соседних клеток по отношению к вирусам: синтез 2-5'-олигоденилатсинтетазы, которая в свою очередь активирует расщепляющую вирусную РНК-эндорибонуклеазу; активацию Р1-киназы – фермента, подавляющего репликацию вируса, активацию гена белка Мх, угнетающего первичную транскрипцию вирусных генов. ИФН 1-го типа не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими ганглиозидными рецепторами клеточных мембран, которые экс-

прессируются на разных клетках: Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, фибробластах. Взаимодействие с рецепторами индуцирует внутриклеточный сигнал от мембраны на ДНК клетки. Таким образом, ИФН 1-го типа обеспечивают резистентность клеток к вирусам, главным образом за счет блокады процессов проникновения вирусов в клетки и их размножения в чувствительных клетках.

Терапевтические эффекты ИФН определяются противовирусным действием, антипролиферативным эффектом (антиангиогенные и противоопухолевые свойства), иммуномодулирующими свойствами и свойствами контроля апоптоза. Предполагается, что ИФН-индуцированный клеточный ответ приводит к апоптозу зараженной клетки и (хотя недостаточно достоверных доказательств) более эффективной элиминации высокорезистентных штаммов ДНК HBV и ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (ссДНК) [10].

АН влияют на синтез молекулярной цепочки HBV (рис. 6). Принцип их действия состоит в блокировании ДНК вируса, вследствие чего последний не может размножаться и тем самым оказывать негативное влияние на клетки печени.

Пег-ИФН- α_2b и эмтрицитабин не зарегистрированы для лечения хронической HBV-инфекции в большинстве стран Европы. Ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир зарегистрированы в Европе для лечения ХГВ, а комбинация тенофовира и эмтрицитабина в одной таблетке зарегистрирована для лечения ВИЧ-инфекции. Эффективность этих препаратов оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях [11–17].

Главными теоретическими преимуществами пег-ИФН служат отсутствие резистентности вируса и потенциальная способность обеспечить иммунологически опосредованное сдерживание HBV-инфекции с вероятным развитием стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после завершения лечения, а также элиминацию HBsAg у пациентов, у ко-

Таблица 4. Основные преимущества и недостатки пег-ИФН-α и АН при лечении ХГВ

Препарат	Преимущества	Недостатки
Пег-ИФН	Курсовое лечение Отсутствие резистентности Высокая частота НВе- и НВs-сероконверсии при 12-месячной терапии	Умеренный противовирусный эффект Плохая переносимость Риск нежелательных явлений Необходимость подкожного введения
АН	Выраженный противовирусный эффект Хорошая переносимость Прием внутрь	Неопределенно длительная терапия Риск резистентности Отсутствие данных о безопасности длительного лечения

торых достигнут и сохранился неопределяемый уровень ДНК HBV. К основным недостаткам пег-ИФН относятся частые побочные эффекты и необходимость подкожного введения. Препараты пег-ИФН противопоказаны при декомпенсированном циррозе, обусловленном HBV-инфекцией или аутоиммунным заболеванием, пациентам с неконтролируемой тяжелой депрессией и психозами, а также во время беременности.

Энтекавир и тенофовир оказывают мощное противовирусное действие и характеризуются высоким генетическим барьером к развитию резистентности. Таким образом, они могут уверенно использоваться в качестве монотерапии первой линии.

Остальные АН можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более мощных АН или же при развитии непереносимости более активных препаратов. Ламивудин относится к недорогим препаратам, но длительная монотерапия очень часто сопровождается развитием резистентности. Адефовир менее эффективен и дороже тенофовира. Резистентность к нему возникает чаще. Телбивудин – мощный ингибитор репликации HBV, но к нему быстро развивается резистентность у пациентов с высоким исходным уровнем ДНК HBV или с определяемым уровнем ДНК HBV через 6 мес лечения. Частота резистентности к телбивудину относительно невелика у пациентов с низким исходным уровнем вирусемии (менее 2×10^8 МЕ/мл у HBeAg-позитивных и менее 2×10^6 МЕ/мл у HBeAg-негативных пациентов), у которых ДНК HBV не определяется через 6 мес терапии.

1. Курсовая терапия пег-ИФН или АН. Эта стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа после завершения лечения. пег-ИФН по возможности используется вместо стандартного ИФН при лечении ХГВ главным образом в связи с удобством применения (введение 1 раз в неделю). У HBeAg-позитивных пациентов рекомендуется 48-недельный курс терапии пег-ИФН, обеспечивающий наибольшую вероятность сероконверсии с появлением анти-HBe. Такая стратегия может применяться и у HBeAg-негативных пациентов, поскольку это практически единственный вариант возможного получения стойкого вирусологического ответа после завершения ПВТ. Пациенту должна быть предоставлена полная информация о достоинствах, нежелательных явлениях и недостатках пег-ИФН по сравнению с АН (см. табл. 4), чтобы он мог участвовать в принятии решения о методе лечения.

Комбинация пег-ИФН и ламивудина обеспечивает более высокий ответ на терапию, однако не повышает вероятности достижения стойкого эффекта. Комбинация пег-ИФН с телбивудином характеризуется выраженным противовирусным действием, однако совместное применение этих препаратов запрещено из-за высокого риска тяжелой полинейропатии. Таким образом, в настоящее время комбинации пег-ИФН с ламивудином или телбивудином не рекомендуются. Сведения об эффективности и безопасности комбинаций пег-ИФН с другими АН ограничены, поэтому такие комбинации также не рекомендуются.

Ограниченная по времени терапия АН возможна у HBeAg-позитивных пациентов, у которых на фоне лечения происходит HBe-сероконверсия. Однако до

начала лечения предположить длительность курса терапии невозможно, поскольку это зависит от времени HBe-сероконверсии и продолжения лечения после нее. HBe-сероконверсия может сохраняться непродолжительное время после отмены АН, особенно менее активных, поэтому значительной части этих пациентов после прекращения лечения требуется активное наблюдение с оценкой вирусемии. Для курсового лечения можно пытаться использовать только наиболее активные АН с высоким порогом к развитию резистентности, чтобы быстро уменьшить вирусемии и избежать вирусологических рецидивов, связанных с резистентностью HBV. После возникновения HBe-сероконверсии во время лечения АН терапия должна проводиться еще не менее 12 мес. Продолжительный эффект после окончания лечения (стойкая HBe-сероконверсия) можно ожидать у 40–80% таких пациентов.

2. Длительное лечение АН. Эта стратегия необходима, если у пациента не наблюдается стойкий вирусологический ответ после прекращения лечения и требуется продление терапии, т.е. у HBeAg-позитивных пациентов без HBe-сероконверсии и у HBeAg-негативных пациентов. Такая же стратегия рекомендуется у больных циррозом печени независимо от статуса по HBeAg или формирования HBe-сероконверсии во время лечения.

В качестве монотерапии первой линии должны использоваться наиболее мощные препараты с оптимальным профилем резистентности, т.е. тенофовир и энтекавир. При приеме любого препарата необходимы достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК HBV, подтвержденного методом ПЦР в реальном времени. При монотерапии тенофовиром и энтекавиром в течение 3 лет и более удается поддерживать вирусологическую ремиссию у большинства больных.

Длительное лечение тенофовиром хорошо переносится и приводит к высокой частоте ответа (HBV-ДНК, HBeAg, HBsAg) без развития резистентности на протяжении 6 лет лечения, высокой частоте обратного развития фиброза/цирроза как у ранее не получавших, так и с опытом лечения ламивудином [18].

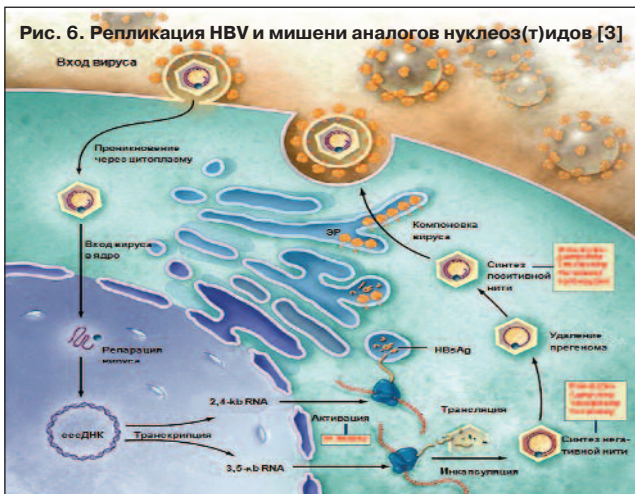
Пропорция пациентов с HBV на фоне терапии тенофовиром после 48 нед зависит от исходной вирусной нагрузки и не требует изменения схемы лечения у значительного большинства пациентов.

Длительная терапия противовирусными препаратами в отсутствие развития резистентности приводит к снижению частоты развития ГЦК, однако необходимо дальнейшее наблюдение – даже у получающих лечение пациентов с циррозом.

В целом пациенты в иммунотолерантной фазе не требуют назначения лечения; если есть признаки прогрессирования фиброза, то лечение тенофовиром, ассоциированное с высоким генетическим барьером резистентности, должно быть обсуждено.

Пока нет данных о преимуществе комбинации АН перед монотерапией тенофовиром или энтекавиром у пациентов, ранее не лечившихся АН [19].

Критерии эффективности терапии (рекомендации EASL). Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гисто-



логической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто. Более реальной конечной точкой может быть достижение стойкой вирусологической ремиссии или же ремиссии, которая имеет место на фоне поддерживающей терапии.

- Для HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов идеальным результатом терапии будет стойкая элиминация HBsAg, которая может сопровождаться или даже не сопровождаться сероконверсией к анти-HBs. Достижение этого результата связано с полной и необратимой ремиссией активности ХГВ и улучшением долгосрочного прогноза.
- Достижение стойкого вирусологического и биохимического ответа, сохраняющегося после отмены препаратов у HBeAg-негативных пациентов (исходно HBeAg-негативных или исходно HBeAg-положительных с последующей устойчивой HBe-сероконверсией), следует считать удовлетворительным результатом терапии, поскольку вирусологический и биохимический ответы сопровождаются улучшением прогноза.
- Поддерживаемая на фоне длительной терапии вирусологическая ремиссия (отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной ПЦР) у HBeAg-положительных пациентов, у которых не достигнута HBe-сероконверсия, и у HBeAg-негативных пациентов – следующий наиболее желательный результат лечения.

У большинства реконвалесцентов гепатита В формируется невосприимчивость к повторному заболеванию.

Литература

1. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317 (6037): 489–95.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL). *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.
3. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486–500.
4. Мукомолов СЛ, Левакова ИА, Сулягина ЛГ. и др. Современная эпидемиология гепатита С в России. Материалы X съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 11–12 апреля 2012 года.
5. Информационный бюллетень ВОЗ №204, июль 2012 г.
6. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9: 679–93.
7. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N et al. The WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001; 80: 63–71.
8. Shouval D, Akarca US, Hatzis G et al. Continued virological and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl. 2): S21–2.
9. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
10. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Интерферонотерапия при хроническом гепатите В: за и против. *Гепатологический форум*. 2010; 1: 5–10.
11. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovirdipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
12. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovirdipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442–55.
13. Marcellin P, Buti M, Gane EJ et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1011A.
14. Janssen HL, van ZM, Senturk H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
15. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.
16. Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–10.
17. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–88.
18. Жданов К. Тенофовир как препарат выбора для лечения хронического гепатита В. Материалы конференции «Белые ночи гепатологии», 2013.
19. Lok AS, Trinh HN, Carosi G et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011; 54: 471A.

Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии

Е.В.Голованова
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Во всем мире среди трудоспособной, социально активной части населения отмечается неуклонный рост хронических заболеваний печени (ХЗП), характеризующихся прогрессирующим течением вплоть до развития цирроза печени (ЦП) и быстрой инвалидизацией пациентов.

ЦП является конечной стадией ХЗП практически любой этиологии (табл. 1), характеризуется диффузным нарушением нормальной архитектоники печени

вследствие некроза гепатоцитов, формированием узлов-регенератов из соединительной ткани и сопровождается развитием печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), портальной гипертензии и ее осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка, отечно-асцитический синдром, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и др.). По данным Всемирной организации

Этиологический фактор	Заболевание
Аутоиммунные нарушения	Аутоиммунный гепатит, ПБЦ, синдромы перекреста
Вирусы гепатитов В и С	Хронический гепатит, ЦП
Алкоголь	Стеатоз, острый гепатит, хронический гепатит, ЦП
Лекарства	Острый гепатит, хронический гепатит
Нарушения жирового и углеводного обмена	НАЖБП: стеатоз, стеатогепатит, ЦП
Врожденные и приобретенные болезни накопления	Гепатоцеребральная дистрофия, гемохроматоз, амилоидоз
Сосудистые нарушения	Тромбозы, синдром Бадда-Киари, аномалии развития сосудов
Врожденные заболевания	Дефицит α 1-антитрипсина, врожденный фиброз печени

здравоохранения, во всем мире ежегодно от ЦП разной этиологии умирают более 300 тыс. человек.

Патогенез фиброобразования в печени

Известно, что субстратом ЦП являются усиленное фиброобразование с формированием узлов-регенератов, некрозы и ангиогенез. Фиброгенез представляет собой универсальный патофизиологический процесс в ответ на повреждение печени в виде избыточного отложения экстрацеллюлярного разрушения его компонентов.

Повреждение печени разными токсическими факторами активирует звездчатые клетки (ЗК), которые являются основными фиброгенными клетками печени, образующими внеклеточный матрикс в поврежденной печени [26]. В условиях хронического воздействия повреждающих печень факторов (алкоголь, вирусная инфекция, лекарства, холестаза) ЗК пролиферируют, из них исчезают капли жира, содержащие ретинолы, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, появляется специфический белок гладких мышц (α -актин). Дифференцировка ЗК в миофибробластоподобные клетки сопровождается приобретением ими сократительных, провоспалительных и фиброгенетических свойств. Кроме этого, увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез (рис. 1).

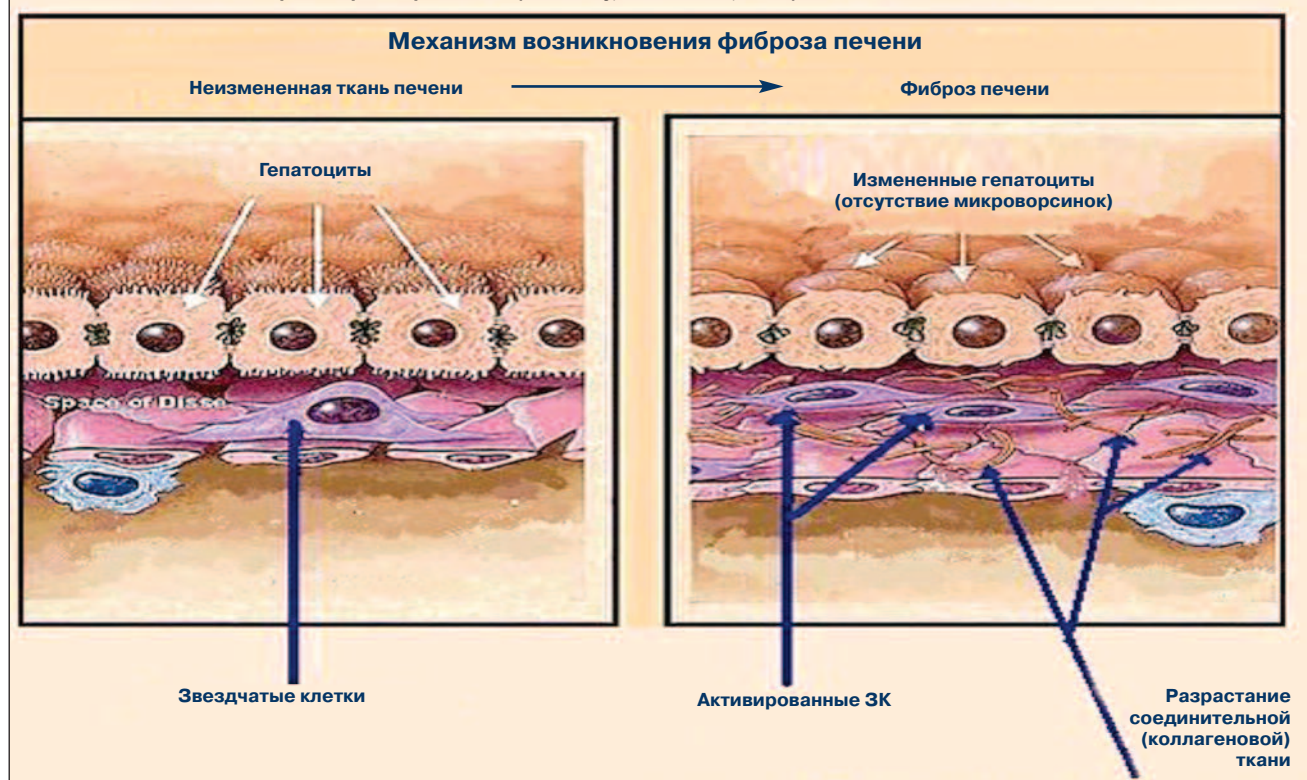
Активированные ЗК выделяют большое количество нейроэндокринных маркеров, провоспалительные ци-

Таблица 2. Факторы, регулирующие процессы фиброгенеза при ХЗП

Профиброгенные факторы	Антифиброгенные факторы
ТФР	ФНО- α
ТрФР	ИФН- γ
Фактор роста фибробластов	ИЛ-10
Эпидермальный фактор роста	Фактор роста гепатоцитов
ФНО- α	
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	
Фактор хемотаксиса моноцитов	
ИЛ-6	
ИЛ-1	
ИЛ-2	
Тромбин	
Инсулиноподобные факторы роста	

токины, нейтрофильный и моноцитарный хемотрактанты, которые существенно усиливают воспалительную реакцию в пораженной печени [38]. Кроме этого, активированные ЗК секретируют и активируют различные цитокины: трансформирующий фактор роста (ТФР), тромбоцитарный фактор роста (ТрФР), фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1 [31]. ТрФР, способствующий трансформации ЗК в миофибробластоподобные клетки (которые, с одной

Рис. 1. Клетки печени в норме и при повреждении (С.Рockey, S.Friedman, 2006).



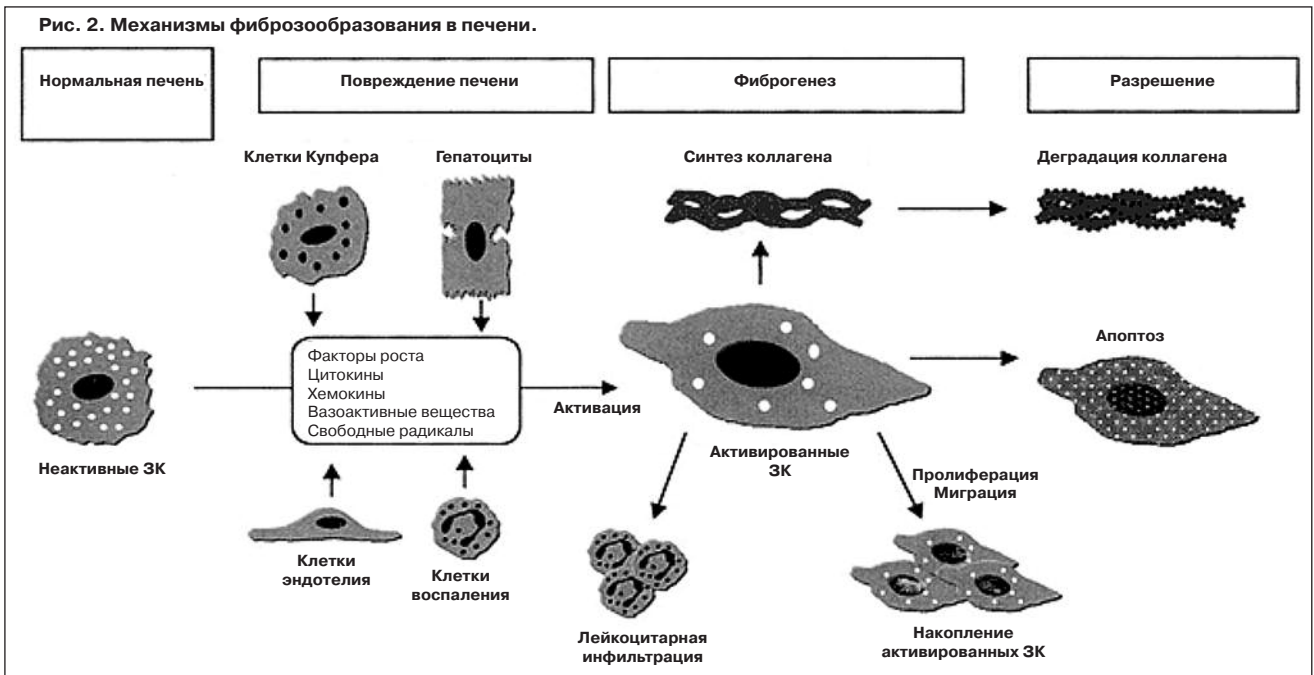


Таблица 3. Методы определения фиброза

Метод	Достоинства	Недостатки
Пункционная биопсия печени	Достоверная оценка степени воспаления, фиброза, выявление жировой инфильтрации, отложений железа	Имеются противопоказания к проведению процедуры. Возможность развития осложнений. Зависимость интерпретации от размеров биоптата и квалификации морфолога
Транзиентная эластометрия	Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике. Высокая чувствительность для фиброза стадии IV (цирроз)	Достоверность снижается при ожирении, узких межреберных промежутках. Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–I–II
Определения уровней сывороточных маркеров фиброза	Неинвазивность, доступность, возможность многократного проведения исследования в динамике	Неспецифичность для фиброза в печени. Низкая чувствительность для стадий фиброза 0–I–II

Таблица 4. Определение степени фиброза по системам Knodell и Metavir

Балл	Knodell	Metavir
0	Фиброз отсутствует	Фиброз отсутствует
1	Фиброзное расширение портальных трактов	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов + портопортальные септы	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Мостовидный фиброз – портопортальные или портоцентральные септы	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз	Цирроз

стороны, стимулируют синтез коллагена, с другой – ингибируют его деградацию), является ключевым медиатором в фиброгенезе у человека. В эксперименте разные способы воздействия на синтез ТрФР или сигнальные пути, которые реализуются с его участием, существенно снижают фиброз [29].

Характерной особенностью фиброгенеза являются разнонаправленность (одна клетка вырабатывает несколько цитокинов), полипотентность (различные клетки одновременно влияют на одну и ту же функцию) и многочисленные реакции межклеточного взаимодействия [3]. Важным этапом этого каскада взаимодействия клеток посредством разных медиаторов является выработка матриксразрушающих протеаз, синтез которых регулируется специфическими ингибиторами и плазменными белками. К антифиброгенным факторам межклеточного взаимодействия относят: ФНО- α , интерферон (ИФН)- γ , ИЛ-10, фактор роста гепатоцитов.

Фиброгенез в печени определяется соотношением профиброгенных и антифиброгенных факторов и представляет собой динамический процесс по типу

каскада: повреждение, активация медиаторов воспаления, активация печеночных ЗК и купфферовских клеток, стимуляция коллагенообразования и формирования экстрацеллюлярного матрикса – ЭЦМ (рис. 2).

Прогрессирование фиброза сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина и т.д. в пространстве Диссе. Синусоиды превращаются в капилляры, исчезают фенестры эндотелия, стенозирование синусоидов сопровождается формированием портальной гипертензии [10].

Таким образом, фиброз является конечным звеном предшествующей цепочки событий, вызванных повреждением гепатоцитов: разрушения клеточных мембран и клеточных органелл, перекисного окисления липидов, воспаления, активного коллагенообразования при активном участии про- и антифиброгенных факторов (табл. 2).

На ранних стадиях фиброза профиброгенные и антифиброгенные факторы активируются последовательно, при этом синтез компонентов внеклеточного

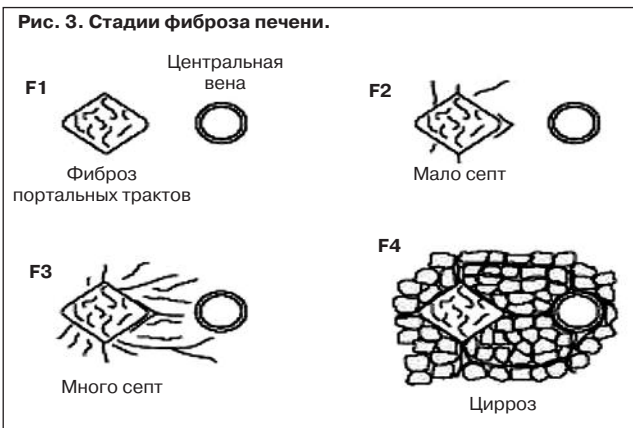


Таблица 5. Неинвазивные методы определения фиброза печени

Метод	Определяемые параметры
Fibroscan	Эластичность печени
Fibrotest	α_2 -Макроглобулин, гаптоглобин, апопротеин А1, билирубин, γ -глобулин
Fibrospect	Гиалуроновая кислота, ТИМППТ, α_2 -макроглобулин
APRI	АСТ/тромбоциты
Коэффициент де Ритиса	АСТ/АЛТ
Допплер-УЗИ	Пульсативный индекс селезеночной артерии

матрикса не превышает их деструкцию. Длительно существующий персистирующий воспалительно-некротический процесс приводит к истощению противоматриксной системы факторов. При этом синтез продуктов внеклеточного матрикса преобладает над их разрушением, что сопровождается увеличением продукции коллагена, уменьшением секреции и активности матриксных металлопротеиназ (МППТ), увеличением концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМППТ). Матриксные МППТ и их специфические ингибиторы (ТИМППТ-1 и УКЛ-40) регулируют метаболизм ЭЦМ. Очевидно, что чем меньше времени существует фиброз, тем больше возможностей для его коррекции и снижения риска развития ЦП. Отсюда очевидны важность ранней диагностики фиброза и выявление этиологического фактора для устранения его триггерного воздействия.

Таким образом, в настоящее время фиброзирование рассматривается как результат повторяющегося во времени процесса повреждения/восстановления печеночных клеток, а замещение соединительной тканью представляется как репаративный процесс, развивающийся в ответ на хроническое повреждение печени [6].

Морфологическая характеристика фиброза печени

Различают два основных морфологических варианта фиброза печени: септальный и перисинусоидальный.

Септальный развивается из незначительных прослоек соединительной ткани, имеющих в здоровой печени, поля соединительной ткани распространяются в разных направлениях и формируют ее хорошо васкуляризованные пласти, изменяющие нормальную структуру печени.

Перисинусоидальный фиброз – это образование соединительной ткани в пространствах Диссе с формированием препятствия контакту гепатоцитов с кровью, не попавшей в шунты.

Различают следующие морфологические стадии фиброза печени: внутриворотный, портальный с редкими септами, множественные септы, стадия сформированного ЦП (рис. 3). Фиброзная септа в паренхиме дольки, не достигающая другого сосудистого русла, является слепой (неполной) септой. Формируются портопортальные, портоцентральные и центроцентральные септы (см. рис. 3). При далеко зашедшем циррозе большая часть крови проходит именно по шунтам, не контактируя с метаболически активной паренхимой печени [3], что обуславливает развитие печеночной энцефалопатии.

Методы диагностики

В клинической практике применяются разные методы диагностики фиброза печени (табл. 3).

«Золотым стандартом» обнаружения и оценки стадии фиброза печени по-прежнему признается морфо-

логическое исследование гепатобиоптата. Ограничениями метода являются наличие противопоказаний (коагулопатии, декомпенсация ЦП и т.д.), возможное развитие осложнений (подкапсульная гематома печени, внутрибрюшное кровотечение и т.д.), зависимость от длины образца печеночной ткани и профессиональных знаний морфолога.

Наиболее распространенными методами интерпретации биопсии печени являются методы Метавир (Metavir) и индекс гистологической активности, широко известный как Кнодель (Knodell); табл. 4.

С учетом недостатков пункционной биопсии печени перспективным является поиск неинвазивных методов определения степени выраженности фиброза в печеночной ткани (табл. 5).

В многочисленных исследованиях показана достаточно высокая чувствительность метода *непрямой фиброэластометрии* на аппарате «Fibroscan» на стадии сформированного ЦП, однако на начальных стадиях фиброгенеза, когда эффективность лечения может быть максимальной, чувствительность метода недостаточна. Снижают информативность метода ожирение, узкие межреберные промежутки, острые воспалительные процессы в печени (отек), холестаз.

Для оценки выраженности фиброза печени в клинической практике разработаны методы определения ряда *сывороточных маркеров*: матриксных МППТ, тканевых ингибиторов МППТ, фактора роста соединительной ткани, гиалуроновой кислоты, коллагена IV типа, N-терминального пептида проколлагена (P-III-NP), образующегося при превращении проколлагена III типа в коллаген. Сывороточная концентрация P-III-NP повышается при многих острых и хронических заболеваниях печени, поэтому некоторые авторы считают ее основным маркером, отражающим активность фиброгенеза.

В исследованиях показано, что регулярное определение уровней МППТ-2 и ТИМППТ-1 может быть использовано как индикатор прогрессирования фиброза и развития цирроза [28]. Содержание гиалуроновой кислоты увеличивается при дегградации межклеточного вещества, накопление гиалуроната в плазме отражает недостаточную функцию печени [32] и используется для мониторинга результатов лечения в отношении фиброза при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), а также в педиатрической практике [25, 30]. Измерение уровня компонентов ЭЦМ (коллагена IV типа и гиалурона) используется для определения фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [8, 50].

Необходимо отметить, что широкое использование сывороточных маркеров в диагностике фиброза имеет ряд серьезных ограничений, так как все эти маркеры неспецифичны и отражают не избыточное коллагенообразование в печени с отложением протеинов внеклеточного матрикса, а метаболизм в целом.

Таблица 6. Этиологическая терапия при ХЗП и ее влияние на фиброз печени (адаптировано из D.Schuppan, M.Pinzani, 2012 [52])

Этиология ХЗП	Число больных	Препарат (месяц, год)	Стадия фиброза	Оцениваемые показатели	Эффективность	Источник
Алкоголь	278	Абстиненция (5 лет)	ЦП	Осл., См.	++	W.Powel, 1968
HBV	80	Ламивудин (1 год), ретро, пл.	Ф	Инг.	+	Y.Kweon и соавт., 2001
HBV	651	Ламивудин (2,7 года), про, пл.	ЦП	Осл., См.	+++	Y.Liaw и соавт., 2004
НСV (НО, P)	3010	ИФН-α2а+РБВ (1 год), ретро	Ф, ЦП	Рег. (только УВО для повторно леченных)	++	T.Poynard и соавт., 2002
НСV (НО)	1050	ИФН-α в сравнении с пл. (3,5 года), про	Ф, ЦП	Инг., Рег., Осл., См.	Нет эффекта	Di A. Bisceglie и соавт., 2008
АИГ	8	Кортикостероиды, азатиоприн, ретро	Ф, ЦП	Инг., Рег.	++	J.Dufour и соавт., 1997
АИГ (дети)	20	Кортикостероиды, азатиоприн (4,6 года), ретро	Ф	Инг.	++	A.Ferreira и соавт., 2008
Гемохроматоз	120	Кровопускания (6 лет), ретро	ЦП	Осл., См.	++	A.Fracanzani и соавт., 1995
ПБЦ	146	УДХК (2 года), про, пл.	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	R.Poupon и соавт., 1991
ПБЦ	103	УДХК (4 года), про	Ф, ЦП	Инг.	++	S.Cornecot и соавт., 2000
Билиарная обструкция	11	Хирургическая декомпрессия (2,5 года), ретро	Ф	Рег.	+++	P.Hammel и соавт., 2001
НАСГ	55	Пиоглитазон (6 мес), про	Ф	Инг.	Нет эффекта	L.Belfort и соавт., 2006
НАСГ	74	Пиоглитазон (1 год), про, пл.	Ф	Инг.	Возможный эффект	G.Aithal и соавт., 2008
НАСГ	44	Росиглитазон (3 года), про	Ф	Инг.	Нет эффекта	V.Ratziu и соавт., 2010
НАСГ	247 (2 года)	Пиоглитазон, витамин Е, про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	A.Sanyal и соавт., 2010
НАСГ (дети)	173 (2 года)	Витамин Е, метформин, про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.Lavine и соавт., 2011
НАСГ	Метаанализ 21 когортного исследования	Бариатрическая хирургия	Ф	Рег., Инг.	Нечеткий эффект	N.Chavez-Tapia и соавт., 2010

Примечание. УВО – устойчивый вирусологический ответ, АИГ – аутоиммунный гепатит, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит. Здесь и далее в табл. 7: Ф – фиброз печени, не ассоциированный с ЦП, Осл. – осложнения, ассоциированные с ХЗП, См. – смертность, ассоциированная с ХЗП, ретро – ретроспективное исследование, про – проспективное исследование, пл. – плацебо-контролируемое исследование, Инг. – ингибирование фиброза, Рег. – регрессия фиброза, РБВ – рибавирин, НО – неотвечки, P – больные с рецидивом.

Для оценки степени фиброза по степени ПКН изучены многочисленные лабораторные показатели (активность трансаминаз, количество тромбоцитов, протромбиновое время) и их комбинации, составляющие разные шкалы и индексы измерения [21, 34]. Мнения ученых о диагностической ценности коэффициента активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) расходятся. Так, одни исследователи считают его надежным маркером фиброза печени и ЦП при хроническом гепатите С [55]. Другие предлагают использовать маркер совместно с оценкой уровня тромбоцитов, что позволяет диагностировать наличие значительного фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [27]. Этот показатель применяют для диагностики фиброза при хроническом гепатите В [43]. Показано, что высокий коэффициент АСТ/АЛТ достоверно ассоциирован с варикозным расширением вен пищевода и асцитом. В то же время некоторые исследования выявляют недостаточную чувствительность коэффициента АСТ/АЛТ для диагностики фиброза при ПБЦ и хронических вирусных гепатитах [35, 41, 43].

Широкое распространение, особенно в Европе и США, получил способ оценки фиброза печени с использованием определения комбинации показателей острофазной воспалительной реакции печени и печеночной недостаточности (Fibrotest, BioPredictive), включающей: уровни АЛТ, общего билирубина, α₁-макроглобулина, апопротеина А1 и γ-глутамилтрансферазы. Уровень этих лабораторных показателей в ряде исследований достоверно коррелировал с клинической стадией печеночного фиброза [14, 33]. Чувствительность и специфичность метода повышаются по мере прогрессирования фиброза [1], однако метод ограничен ложнопозитивными результатами при возраста-

нии уровня билирубина и уменьшении уровня гаптоглобина, не связанными с ПКН (гемолиз, функциональные гипербилирубинемии, холестаза).

Другим патентованным тестом, определяющим комбинацию воспалительных маркеров и показателей фиброгенеза, является система FIBROSpect II, учитывающая уровни гиалуроновой кислоты, ТИМППТ-I и α₂-макроглобулина. Показана его высокая эффективность для определения среднетяжелого и тяжелого фиброза и относительно низкая – при начальных стадиях процесса [37].

Комбинированный тест, созданный Европейской группой по изучению фиброза печени (European Liver Fibrosis study group), включает определение множества матриксных протеинов: коллагена IV и VI типа, аминоконцевидного полипептида коллагена III типа (P-III-NP) и др. [49].

Обсуждается диагностическая точность индекса APRI (отношение АСТ к количеству тромбоцитов) для оценки выраженности фиброза [45, 56]. Так, была выявлена 100% чувствительность индекса в идентификации выраженного фиброза (при APRI>0,4) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при постоянно нормальных уровнях АЛТ по сравнению с данными биопсии печени [19]. Нашел применение этот коэффициент при сочетании вирусного гепатита С и ВИЧ или хронической почечной недостаточностью [7, 51]. Немного видоизмененная формула (АСТ/верхняя граница нормы)/число тромбоцитов [10⁹/л]×100 предлагается C.Wai. Нижние и верхние пороговые значения для стадий F2–F4 – соответственно 0,5 и менее и 1,5 и более [59].

Прогрессирование фиброза сопровождается ростом давления в системе воротной вены и увеличением сопротивления току крови по селезеночной артерии, поэтому косвенным методом измерения

Таблица 7. Исследования с использованием потенциально антифибротических лекарственных средств (адаптировано из D.Schuppan, M.Pinzani, 2012 [52])

Этиология ХЗП	Число больных	Препарат (месяц, год)	Стадия фиброза	Оцениваемые показатели	Эффективность	Источник
Варикозное расширение вен пищевода и/или желудка	Метаанализ 16 исследований	Колхицин, про, пл.	Ф, ЦП	Осл., См., Инг.	Нет четкого эффекта	A.Rambaldi и соавт., 2005
HCV (НО, Р)	30	ИЛ-10 (1 год), про	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	D.Nelson и соавт., 2003
HCV (НО, Р)	488	ИФН-γ (1 год), про	Ф, ЦП	Инг.	Нет эффекта	P.Rockros, 2007
HCV (НО, Р)	265	Фарглитазар (глитазон) (1 год), про, пл.	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.McHutchison, 2010
HCV (НО, Р)	14	Кортикостероиды, азатиоприн (4,6 года), ретро	Ф	Инг.	Нет эффекта	J.Colmenero, 2009

эластичности печени для оценки степени ее фиброза является определение скорости кровотока в портальной системе, а именно пульсативного индекса селезеночной артерии – при помощи доплерографического исследования [27].

Основные направления антифибротической терапии

В клинических исследованиях последних лет доказано, что фиброз на ранних стадиях обратим при условии предотвращения усиленной выработки коллагена путем подавления синтеза факторов, стимулирующих коллагенообразование (медиаторы воспаления, энзимы, цитокины), воздействия на основные звенья патогенеза и уменьшение выраженности воспаления [5].

Таким образом, антифибротическая терапия при ХЗП может осуществляться по нескольким направлениям:

- лечение основного заболевания с целью устранения этиологического фактора фиброза;
- ингибирование активации пролиферирующих ЗК;
- уменьшение активности воспалительного процесса в печени;
- активация механизмов фибролиза для разрушения избытка белков ЭЦМ.

К лечебным мероприятиям, направленным на устранение этиологического фактора, относятся отказ от употребления алкоголя, наркотических и гепатотропных препаратов, этиотропная терапия вирусных поражений (ИФН, индукторы ИФН, химиопрепараты), элиминация избытка железа, меди, декомпрессия при обструкции желчных протоков и др. (табл. 6).

В основе ингибирования активации пролиферирующих ЗК лежит блокирование трансформации ЗК в активные миофибробласты путем устранения триггерных факторов (оксидантный стресс, эндотоксикоз, нарушение липидного обмена и др.). С этой целью могут быть использованы разные препараты с антиоксидантным действием (α-токоферол, витамин С и др.) и противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, ИФН, D-пеницилламин и др.).

Активация механизмов фибролиза может осуществляться путем усиления деградации белков ЭЦМ. К субстанциям, обладающим подобным эффектом, относятся алкалоиды типа цитохалазина В, колхицин, простагландины группы E – ПГЕ (табл. 7). Однако токсичность этих алкалоидов препятствует их широкому применению в клинической практике, а экзогенные ПГЕ быстро разрушаются в организме, не успев подействовать на соединительную ткань в печени. При фиброзе печени клетки Ито обладают повышенной чувствительностью к ростовым цитокинам (ТФР-ββ), чувствительность которых снижается под влиянием факторов, стимулирующих регенерацию гепатоцитов, что подтверждает перспективность исследований по использованию факто-

ра роста и других цитокинов и антагонистов их рецепторов в качестве лекарственных средств для предупреждения развития фиброобразования.

Из представленных в табл. 6 результатов клинических исследований видно, что у больных с алкогольной болезнью печени наиболее эффективным является отказ от приема алкоголя. Применение антиоксидантов и цитопротекторов сопровождается снижением прогрессии фиброза вследствие снижения выраженности воспаления. Кортикостероиды способны подавлять усиленное коллагенообразование при остром алкогольном гепатите. У больных аутоиммунным гепатитом иммуносупрессивная терапия не только снижает воспаление, но и опосредованно уменьшает риск развития фиброза.

Противовирусная терапия при хронической С-вирусной инфекции сопровождается уменьшением выраженности фиброза в печени. Коррекция основных проявлений сопутствующего метаболического синдрома у больных с хроническим гепатитом С также способствует снижению прогрессии фиброза.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) улучшает биохимические показатели у больных с первичным склерозирующим холангитом и ПБЦ, однако ее влияние на фиброз недостаточно.

У пациентов с НАЖБП снижение массы тела и коррекция нарушений углеводного и жирового обмена могут замедлить прогрессирование и уменьшить выраженность уже имеющегося фиброза. В многочисленных исследованиях показано, что у больных НАЖБП применение антиоксидантов, цитопротекторов и активаторов инсулина (например, тиазолидон) сопровождается антифибротическим действием [6, 13, 18, 23, 39]. Однако данные других исследований не подтверждают эффективность такой терапии (см. табл. 6).

Стандартизированный силимарин (**Легалон**) является одним из наиболее изученных препаратов с антифибротическим эффектом [2]. Силимарин – это комплексный препарат, содержащий смесь алкалоидов биофлавоноидов семян пятнистой расторопши (*Silybum marianum*), наиболее активным компонентом которого является силибинин. Метод совместной precipitation, запатентованный фирмой Rottapharm/Madaus, позволил довести биодоступность силибинина в препарате Легалон до 85%.

Антифибротический эффект Легалона обусловлен, с одной стороны, предупреждением формирования и прогрессирования фиброза, с другой – воздействием на его обратное развитие путем угнетения образования и/или связывания субстанций, ответственных за трансформацию сателлитных клеток в миофибробласты: продуктов перекисидации липидов, свободных радикалов, альдегидов, провоспалительных лейкотриенов, НАН-β1 и др. [2, 47].

В ряде экспериментальных работ под воздействием силимарина были зафиксированы апоптоз активированных ЗК, ответственных за развитие фиброза, снижение воспаления за счет связывания свободных радикалов, супрессия фиброгенеза с одновременной стимуляцией процессов фибролиза. Способность силимарина дозозависимо блокировать накопление коллагена, проколлагена I и факторов, стимулирующих фиброгенез, была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. In vitro под влиянием силибинина (Легалон) наблюдали достоверно значимое снижение уровней супероксида O₂ и оксида азота в культуре активированных купферовских клеток крыс [17]. В этом же исследовании обработка активированных купферовских клеток сопровождалась достоверным снижением провоспалительных субстанций: ПГЕ₂, лейкотриена В₄, а также ФНО-α. Эти данные свидетельствуют о том, что Легалон действует на самых ранних стадиях фиброгенеза, препятствуя запуску каскада процесса коллагенообразования. Кроме этого, in vitro также показано прямое дозозависимое действие силибинина (Легалон) на продолжающийся процесс фиброгенеза: через 2 нед инкубации в культуре наблюдали достоверное снижение пролиферации стеллатных клеток печени и миофибробластов [17].

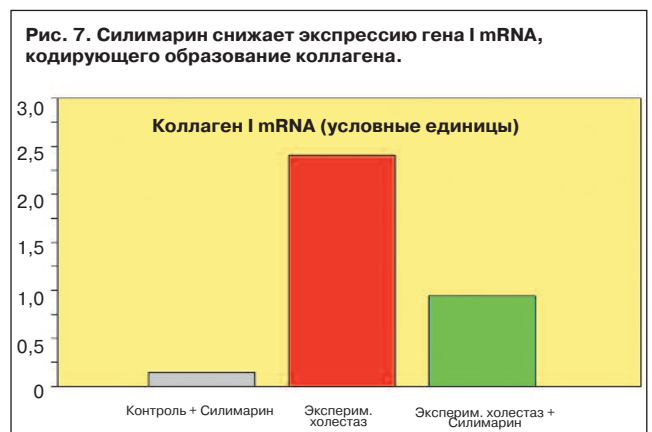
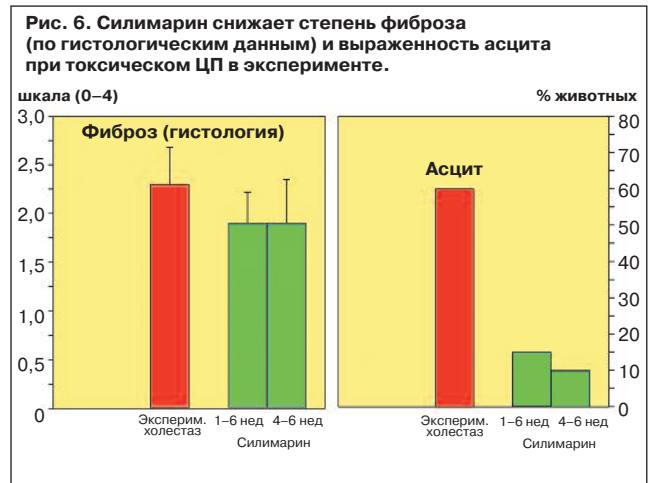
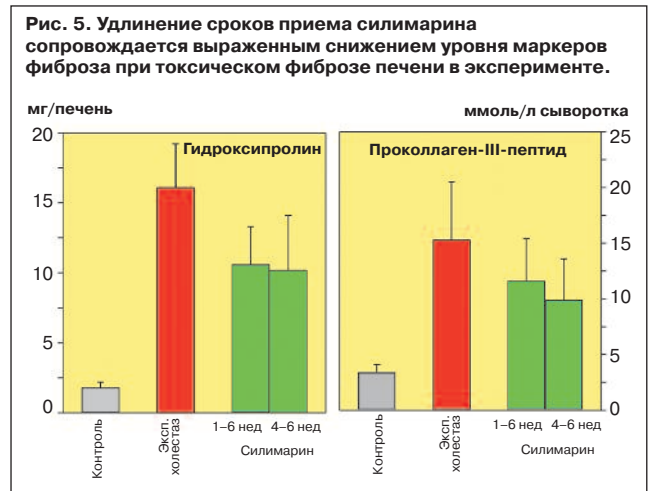
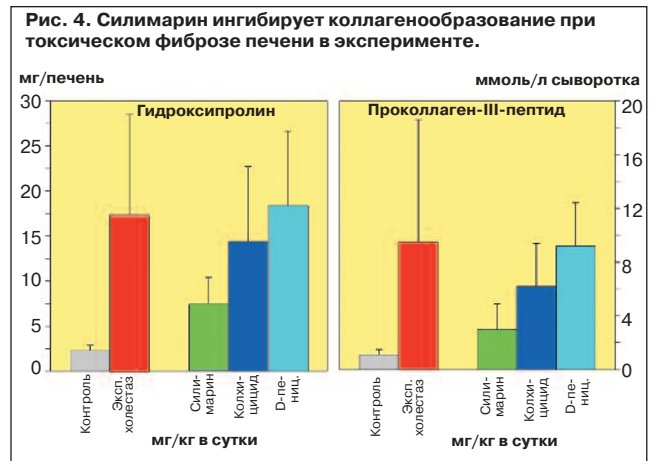
Антифибротическое действие Легалона in vivo убедительно доказано в экспериментальном исследовании Z.Schurran и соавт. [53]. Крысам с экспериментальной моделью фиброза, индуцированной диметилнитрозамином, вводили внутрь Легалон, колхицин и Д-пеницилламин в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 4–6 нед. Показано, что применение Легалона сопровождается достоверным ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой снижением уровней таких маркеров фиброза, как гидроксипролин и проколлаген-III-пептид (рис. 4).

Интересно, что удлинение сроков лечения (Voigk и соавт., 1997) приводит к увеличению эффективности антифибротического действия: уровни гидроксипролина и проколлагена-III-пептида через 4–6 нед приема Легалона были достоверно ниже, чем через 1–2 нед (рис. 5). При гистологическом изучении ткани печени подопытных животных, получавших Легалон в сроки от 3 до 6 нед, обнаружено достоверное снижение степени фиброза по шкале Metavir. Кроме этого, применение Легалона сопровождалось достоверным по сравнению с контрольной группой снижением выраженности асцита, эффект препарата усиливался по мере удлинения сроков лечения (рис. 6).

С помощью полимеразной цепной реакции, обеспечивающей высокий уровень доказательности полученных результатов [36], показано, что прием Легалона в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 6 нед способствует достоверному ($p < 0,05$) уменьшению в печени степени экспрессии ImRNA-гена, ответственного за синтез коллагена I типа (рис. 7). В печени крыс, подвергавшихся воздействию CCl₄, при использовании силимарина в дозе 50 мг/кг наблюдали достоверное снижение уровня коллагена ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [40].

По результатам международных плацебо-контролируемых исследований, включавших 600 пациентов, в группе больных алкогольным ЦП (независимо от его тяжести по шкале Чайд–Пью), леченных Легалоном, 4-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе плацебо [20].

Антифибротический эффект Легалона был также подтвержден в клиническом исследовании, включающем 998 пациентов с ХЗП разной этиологии (стеатоз печени, стеатогепатит и ЦП разной этиологии), которые в течение 12 нед получали Легалон в дозе 140 мг 2–3 раза в день [48]. При исходно повышенном уровне P-III-NP у 47% пациентов со стеатозом печени, у 41% – со стеатогепатитом и у 26% – с ЦП через 3 мес лечения Легалоном уровень показателя P-III-NP нормализовался.



Кроме выраженного антифибротического действия, Легалон оказывает также несколько других воздействий (антиоксидантное, цитопротективное, противовоспалительное), что опосредованно усиливает антифибротическое действие препарата, поскольку влияет на основные звенья фиброгенеза.

Антиоксидантный эффект. Легалон является мощным антиоксидантом, так как силибинин в его составе снижает формирование активных форм кислорода путем подавления образования лейкотриенов, в том числе лейкотриена В₄ в 5-липоксигеназном пути, предотвращает разрушение клеточных мембран свободными радикалами и липооксигеназой и одновременно увеличивает количество физиологического антиоксиданта – глутатиона.

Срок протеолиза свежих накоплений ЭЦМ составляет не менее 6 нед, продолжительность жизни гепатоцита составляет 150–200 дней, в течение 6 мес происходит обновление всех печеночных клеток. Поэтому продолжительность антифибротической терапии Легалоном составляет в среднем 3 мес в случаях, когда удастся ликвидировать или блокировать действие этиологического фактора. В случае продолжающегося воздействия повреждающего этиологического фактора, а также на стадии ЦП рекомендуется длительный прием препарата (6–12 мес и более) [4]. Минимальная эффективная доза Легалона в терапии фиброза составляет 140 мг 3 раза в день.

Исходя из описанных механизмов действия Легалона, показаниями к назначению этого препарата (как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии) являются ХЗП практически любой этиологии, поскольку при ЛХЗП из них развиваются поврежденные гепатоциты, воспаление и активация фиброгенеза: НАЖБП на любой стадии, хронические вирусные гепатиты (В, С, В+D), аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени, ПБЦ, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия), дефицит α₁-трипсина, врожденный фиброз, лекарственные поражения печени.

Антиоксидантный, противовоспалительный, антифибротический эффекты Легалона при длительном его применении обеспечивают подавление воспалительно-некротической реакции в печени, тормозят развитие фиброза и снижают риск злокачественной трансформации гепатоцитов при ЦП.

Список использованной литературы

1. Глушников Д.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. и др. Чувствительность и специфичность фибротеста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 1 (Прил. 31): 25.
2. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. 2013.
3. Северов М.В. Обратим ли цирроз печени? *Клин. гепатология.* 2006; 3: 3–9.
4. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека.* 2011; 12: 1–6.
5. Afdhal NH, Nimes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160–74.
6. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. *Pathogenesis and principles of therapy. Clin Liver Dis* 2001; 5: 315–34.
7. Al-Mobri H, Murphy T, Lu Y et al. Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 4 (44): 463.
8. Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 3 (4): 575–96.
9. Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin. Liver Dis* 2001; 21: 437–51.
10. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443–6.
11. Bhatt RS, Bublely GJ. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7581–82.
12. Biermer M, Berg T. Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribavirin. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 390–1.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
14. Cai WM, Tao J, Weng HL et al. Study on the influence factors of the serum fibrosis markers. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2003; 1 (11): 23–5.
15. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273–8.
16. Chen-Hua Liu, Shib-Jer Hsu, Jou-Wei Lin et al. Независимая диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу турбулентности селезеночной артерии. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* 2008; 8: 101–7.

17. Debnlow C, Erhard J, Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Life Sci* 1996; 58: 749–54.
18. Dixon JB, Bhatbal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647–54.
19. Fabris C, Smirne C, Toniutto P et al. Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index. *Clin Biochem* 2006; 4 (39): 339–43.
20. Ferenci et al. *J Hepatol* 1989; 9: 105–13.
21. Forms X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986–92.
22. Freedman ND, Curto TM, Morishima C et al. Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics (Epub before print)*. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04503.
23. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38.
24. Fuchs et al. *Arzneim.-Forsch. Drug Res* 1997; 47: 1383–87.
25. Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P et al. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008; 6 (28): 761–3.
26. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis* 2001; 21: 311–35.
27. Giannini EG, Zaman A, Cepa P et al. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2008; 2 (42): 219–20.
28. Gindy I, Rabman AT, Alim MA et al. Diagnostic potential of serum matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as non-invasive markers of hepatic fibrosis in patients with HCV related chronic liver disease. *Egypt J Immunol* 2003; 1: 27–35.
29. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793–d807.
30. Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatitis B disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 2 (43): 217–21.
31. Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003; 3: 483–90.
32. Housset C, Guecho J. Hepatic fibrosis: physiopathology and biological diagnosis. *Patbol Biol (Paris)* 1999; 9 (47): 886–94.
33. Huang W, Gong FY. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 11 (22): 1034–6.
34. Imbert-Bismut F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357 (9252): 1069–75.
35. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW et al. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 3 (96): 918–9.
36. Jia et al. *Hepatology* 1998; 28: 546A.
37. Keyur Patel, David R. Nelson, Don C. Rockey et al. Соотношение результатов FIBROSpect II с гистологической и морфометрической оценкой фиброза печени при хроническом гепатите С. *Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание.* 2008; 8: 117–23.
38. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2010; 116 (2): 506–13.
39. Lindquist JN, Parsons CJ, Stefanovic B, Brenner DA. Regulation of alpha1 (I) collagen messenger RNA decay by interactions with alphaCP at the 3'-untranslated region. *J Biol Chem* 2004; 279: 23822–9.
40. Mourelle et al. *Fundam. Clin Pharmacol* 1989; 3: 183–91.
41. Nyblom H, Bjornsson E, Sim-ren M et al. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006; 7 (26): 840–5.
42. Pares A, Caballeria J, Bruguera M et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2: 33–42.
43. Park GJ, Lin BP, Ngu MC et al. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 4 (15): 386–90.
44. Park JH, Park CK, Kim ES et al. The diagnostic value of serum hyaluronic acid, 7S domain of type IV collagen and AST/ALT ratio as markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and cirrhosis patients. *Taehan Kan Hakboe Chi* 2003; 2 (9): 79–88.
45. Paves S, Svirtilb N, Simonovic J et al. The importance of aminotransferases and platelets count in non-invasive evaluation stages of chronic hepatitis C. *Srp Arb Celok Lek* 2005; 5–6 (133): 262–5.
46. Payer BA, Reiberger T, Rutter K. Successful HCV eradication and inhibition of HIV replication by intravenous silibinin in an HIV–HCV coinfecting patient. *J Clin Virol* 2010; 49: 131–3.
47. Ramasamy K, Agarwal R. *Cancer Lett* 2008; 269 (2): 352–62.
48. Rockey DC. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 95–107.
49. Rosenberg W, Voelker M, Thiel R et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704–13.
50. Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Biol Res* 2005; 3 (38): 747–53.
51. Schiavon LL, Schiavon JL, Filbo RJ et al. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007; 2 (46): 307–14.
52. Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: Lost in translation? *J Hepatology* 2012; 56 (Suppl. 1): S56–S74.
53. Schuppan Z. *Allg Med* 1998; 74: 577–84.
54. Seeff LB, Curto TM, Szabo G et al. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology* 2008; 47: 605–12.
55. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 1 (93): 44–8.
56. Snyder N, Gajula L, Xiao SY et al. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2006; 6 (40): 535–42.
57. Alan R. Plant flavonoids in biology and medicine. *Liss Sonnenbichler Zell* 1986; 319–31.
58. Velussi et al. *J Hepatol* 1997; 26: 871–9.
59. Wei CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–26.

Холестатические поражения печени у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (по результатам анализа регистра больных в Новосибирске)

Ю.А.Кульгина¹, М.Ф.Осипенко¹, М.И.Скалинская¹, Е.Ю.Валуицких², И.О.Светлова²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России;

²ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяют группу заболеваний – язвенный колит, болезнь Крона, неклассифицируемый колит, которые характеризуются хроническим, рецидивирующим иммунно-опосредованным воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболевания поражают преимущественно лиц молодого возраста (возраст заболевших колеблется от 20 до 40 лет) [4]. Распространенность ВЗК в разных регионах мира различна, но практически везде характеризуется значительным приростом заболевших в последние годы [2]. В нашей стране высокая частота тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью, что связано с поздней диагностикой заболевания. Согласно мировой статистике диагноз язвенного колита (ЯК) в течение первого года болезни устанавливается только в 25% случаев, в остальных случаях диагноз устанавливается на протяжении 3–12 лет от начала клинических симптомов [11]. Аналогична закономерность и для других форм ВЗК.

Для ВЗК характерны и внекишечные проявления с поражением многих органов, которые встречаются у 21–47% пациентов [15, 16, 29]. Внимание на поражение гепатобилиарной системы у больных ВЗК впервые было обращено еще в XIX в., когда была описана большая «жирная печень» у больного, умершего от ЯК [8].

Частота поражения печени при ВЗК колеблется от 2 до 95%, что объясняется разным подбором исследуемых групп больных и использованием разных методов исследования [8, 17, 32, 34]. Наиболее часто встречаются: первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), жировая дистрофия печени и желчнокаменная болезнь [6].

Нами был проведен анализ 969 больных, входящих в регистр больных ВЗК в г. Новосибирске, с целью изучения частоты, структуры холестатических заболеваний печени у больных ВЗК. Из них 529 страдали ЯК, у 401 была диагностирована болезнь Крона, 39 больных наблюдались с недифференцированным колитом. Критериями синдрома холестаза явились повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови, гипербилирубинемия.

У больных ВЗК в 7,8% (n=76) случаев был выявлен синдром холестаза. Из них в 41% случаев выявлено вирусное поражение печени, с равной частотой поражающее больных как при болезни Крона, так и при ЯК.

В 59% случаев было выявлено поражение печени у больных ВЗК при отсутствии вирусного генеза поражения печени у пациентов в возрасте от 19 до 82 лет (средний возраст 41,3±2,5 года).

Одной из наиболее частых причин холестаза является ПСХ. Согласно данным литературы частота ПСХ у больных ВЗК составляет от 1,4 до 7,5% [31, 35, 38, 39]. С другой стороны, от 70 до 90% больных ПСХ страдают ВЗК (в 50–70% случаев ПСХ сочетается с ЯК, в 10–12% – с бо-

лезнью Крона) и только в 10–25% случаев встречается изолированный вариант ПСХ [25]. Преобладают мужчины, средний возраст пациентов с ВЗК, у которых диагностируется ПСХ, составляет 40 лет [11, 26, 28, 31, 40].

Нами ПСХ был верифицирован у 16 пациентов, входящих в регистр, что составляет 21% больных ВЗК с верифицированным синдромом холестаза (средний возраст 39±7,1 года). ПСХ – это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором отмечается склерозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков. При ПСХ возникают стенозы, стриктуры и пристеночные расширения желчных протоков (в виде «нитки жемчуга»), которые служат причиной развития других осложнений. Связь ПСХ, впервые описанного как самостоятельная клиническая форма в 1924 г., с ВЗК была выявлена в 1965 г. Полученные в последние годы результаты позволяют сделать вывод, что, несмотря на отчетливую клиническую ассоциацию между ПСХ и ВЗК, иммуногенетические связи между обоими заболеваниями неясны [3]. Нами было выявлено, что в 71,4% случаев у больных ПСХ был обнаружен ЯК, при котором преобладало тотальное поражение толстой кишки (70%).

Ниже приводим клинический случай сочетания ВЗК и ПСХ.

Клинический случай 1

В ноябре 2005 г. у девочки в возрасте 11 лет впервые на фоне полного здоровья появился кашицеобразный стул до 3–4 раз в день с примесью слизи и крови. Она была госпитализирована в педиатрическое отделение по месту жительства, где выставлен диагноз «дискинезия желчевыводящих путей». В январе 2006 г. появились иктеричность склер, кожи, темный цвет мочи. Госпитализирована в инфекционную больницу. При обследовании выявлен синдром цитолиза (повышение трансаминаз до 10 норм), синдром холестаза (повышение ГГТП до 10 норм, ЩФ до 2 норм), гипербилирубинемия. Высказано предположение о первичном билиарном циррозе. В августе 2006 г. участился стул до 7–8 раз в день. При проведении колоноскопии выявлены признаки ВЗК минимальной степени активности и высказано предположение о наличии у больной болезни Крона.

В дальнейшем на протяжении нескольких лет проводилась дифференциальная диагностика между разными формами ВЗК и причинами холестатического поражения печени.

При многократных эндоскопических исследованиях толстой кишки выявлены признаки воспалительного поражения толстой кишки с тотальным поражением от минимальной до умеренной активности, с признаками, характерными для ЯК (непрерывный характер поражения, вовлечение прямой кишки и др.). При морфологическом исследовании подтвердились признаки

хронического тотального непрерывного воспаления, подтверждающие ЯК. При видеокапсульной эндоскопии признаков поражения тонкой кишки не было выявлено. Неоднократно выявлялось повышение кальпротектина с максимальными значениями до 6 норм. Многократно в динамике определялись положительные титры антинейтрофильных аутоантител p-ANCA.

В динамике постоянного многолетнего наблюдения и обследования выявлены признаки ПСХ.

В биохимическом анализе крови выявлялся синдром цитолиза (с повышением аланинаминотрансферазы до 9 норм, аспартатаминотрансферазы до 6 норм), синдром холестаза (с повышением ГГТП до 9 норм, ЩФ до 4 норм), гипербилирубинемия (за счет связанной и свободной фракций). Вирусное поражение печени было полностью исключено.

При ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии и скинтиграфии печени выявлены признаки цирротической трансформации печеночной паренхимы, синдром портальной гипертензии. При проведении гепатобилискантинграфии выявлено снижение накопительно-выделительной функции печени и желчевыводящих путей.

Трижды проводилась пункционная биопсия печени. При морфологическом исследовании обнаружены морфологические изменения, в большей степени соответствующие диагнозу ПСХ с поражением мелких протоков. Индекс склероза по Desmet 3–4 балла (выраженный с началом формирования цирроза).

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ выявлены признаки усиления венозного рисунка нижней трети пищевода.

Неоднократное исследование антинуклеарных аутоантител – ANA, аутоантител к растворимому печеночному антигену – SLA, антител к гладкой мускулатуре – SMA, антител к микросомам печени и почек – LKM, антимитохондриальных антител – AMA дало отрицательный результат, что позволило исключить некоторые другие причины холестаза (АИГ, первичный билиарный цирроз).

При магнитно-резонансной ретроградной холангиопанкреатографии выявлены деформация билиарного тракта, диспропорциональность сегментов печени, деформация хвостатой доли, узловатость структуры паренхимы печени, гепатоспленомегалия, увеличение диаметра воротной (14 мм) и селезеночной вены (15 мм).

При фиброэластометрии от 2012 г. определена плотность печени 11–14,8 кПа, что соответствует F3–F4 по системе METAVIR.

В настоящее время диагноз следующий:

- ВЗК: ЯК, дебют от 2005 г., тотальное поражение толстой кишки, тяжелое течение, ремиссия с 2012 г. на фоне приема 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) 4,0 г/сут и азатиоприна 150 мг/сут;
- цирроз печени в исходе ПСХ, прогностический класс по Чайлд–Пью В, А1, F4. Синдром портальной гипертензии. Синдром печеночно-клеточной недостаточности (геморрагический синдром). Синдром печеночной энцефалопатии латентный.

Учитывая данные клиники, результатов лабораторно-инструментальных исследований, а также морфологического исследования с 2008 по 2009 г., была назначена терапия системными глюкокортикостероидами (Метипред) в дозе 1 мг/кг/сут. С целью поддерживающей терапии с 2008 г. пациентка принимает: азатиоприн 2,5 мг/кг/сут, препараты 5-АСК 4,0 г/сут, урсодиоксилиевой кислоты в дозе 15 мг/кг/сут.

В результате лечения наблюдалось улучшение общего самочувствия, отмечено снижение активности трансаминаз, нормализация показателей холестаза, в связи с чем системные глюкокортикостероиды были отменены. Эпизод повышения активности в 2010 г. с

повышением трансаминаз до 9 норм, повышением ЩФ до 4 и ГГТП до 5 норм в течение 5 мес привел к необходимости добавить к базисной терапии будесонид в дозе 9 мг/сут, что привело к нормализации функциональных проб печени и, как следствие, отмене будесонида через 6 мес.

С начала 2012 г. по настоящее время у 20-летней пациентки: стул регулярный, оформленный без патологических примесей, периодическая иктеричность склер и кожи. При обследовании периодически отмечается незначительный синдром цитолиза, умеренный синдром холестаза с повышением ЩФ и ГГТП до 3 норм, изредка уровень билирубина повышается до 1,5 нормы.

Учитывая стадию процесса в печени и прогноз, пациентка поставлена в лист ожидания трансплантации печени в феврале 2013 г.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует характерное сочетание ЯК и ПСХ. Дебют заболевания в детском возрасте сопровождался практически одновременным появлением патологии кишечника и печени.

Другой формой внекишечного поражения печени при ВЗК является АИГ, который среди пациентов нашего регистра был обнаружен у 6 больных. Средний возраст пациентов составил 40,50±14,14 года. В 3 случаях АИГ был выявлен у пациентов с ЯК и в 3 случаях – при болезни Крона.

По данным литературы, частота лекарственного гепатита у пациентов с ВЗК составляет в среднем 2,6% [24]. Исследования показали, что разные препараты могут вызвать поражение печени. Так, компонент 5-АСК препарата сульфасалазина может вызвать как острый, так и хронический гепатит, который может возникнуть в любое время от 6 дней до 1 года от начала приема препарата [22, 25, 30, 33, 41].

Анализ нашего регистра показал, что в 9% случаях выявлен лекарственный гепатит; средний возраст больных составляет 51,7±5,4 года; преобладают женщины. В 36% случаях установлено, что лекарственное поражение было вызвано приемом азатиоприна, в 24% – приемом сульфасалазина, в 40% случаях четкую связь с конкретным препаратом установить не удалось, учитывая комбинированную терапию у пациентов. Во всех случаях наблюдалось улучшение клинико-лабораторной картины после отмены препарата.

Наглядный пример ВЗК и лекарственного поражения печени приводится ниже.

Клинический случай 2

Пациентка с раннего детства страдала рецидивирующей крапивницей, множественной лекарственной аллергией.

Дебют заболевания возник в 16 лет. После приема комбинированного комплекса поливитаминов появились жидкий стул до 3 раз в сутки без патологических примесей, крапивница. Обнаружен лямблиоз, по поводу которого проведена противопаразитарная терапия. Несмотря на это, кишечная симптоматика усугублялась (стул до 7–12 раз в день без слизи и крови). В 18 лет была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где при обследовании в общеклинических анализах выявлены анемия средней степени тяжести, синдром лабораторного воспаления. При проведении колоноскопии выявлено тотальное непрерывное поражение толстой кишки средней степени тяжести, что подтверждено и морфологическим исследованием. Поставлен диагноз: ЯК, дебют с 2002 г., тотальное поражение толстой кишки средней степени тяжести.

Назначен сульфасалазин в дозе 2,5 г/сут. На фоне терапии в первые 6–7 дней наступило кратковременное улучшение, но неожиданно стул участился до 20 раз в сутки с примесью крови, появились тошнота и периоди-

ческая рвота, что было расценено как реакция на сульфасалазин. Отмена препарата привела к исчезновению персистирующих симптомов. В этом же году пациентка повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где диагноз ЯК был подтвержден. Пациентке назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон), приведшие к улучшению состояния. Пациентка длительно бесконтрольно самостоятельно принимала преднизолон в дозе 25 мг/сут, что привело к развитию у нее лекарственного кушингоидного синдрома.

В возрасте 20 лет при обращении за консультативной помощью с учетом непереносимости сульфасалазина и наличия стероидозависимости в качестве базисного препарата назначен азатиоприн. На 10-й день приема азатиоприна в дозе 25 мг/сут отмечено повышение трансаминаз до 5 норм и ГГТП до 10 норм. Пациентке было произведено генотипирование по тиопурину 5-метилтрансферазе (TPMT). Полиморфизма гена TPMT не выявлено, что не позволило расценить реакцию на азатиоприн как фармакологический ответ в результате аллельного варианта гена, кодирующего биотрансформации азатиоприна и 6-меркаптопурина.

После отмены азатиоприна через 1 мес лабораторные показатели нормализовались. Ситуация была расценена как острый лекарственный гепатит на азатиоприн.

В настоящее время больная получает терапию 5-АСК и антибактериальные препараты в качестве базисной.

Диагноз следующий – ВЗК: болезнь Крона, дебют с 2002 г., тотальное поражение толстой кишки, воспалительно-инфильтративная форма, непрерывно рецидивирующее течение. Стероидозависимость. Непереносимость сульфасалазина. Острый лекарственный гепатит на азатиоприн от 2008 г. Удаётся поддерживать состояние неполной ремиссии. Рассматривается вопрос о назначении больной антицитокиновой терапии.

При анализе регистра в 2 случаях выявлен холестаза как проявление overlap-синдрома (ПСХ/АИГ). В одном случае у мужчины 53 лет с ЯК средней степени тяжести с тотальным поражением толстой кишки. Во втором – у женщины 22 лет с болезнью Крона средней степени тяжести. По данным литературы, частота выявления признаков АИГ у больных ПСХ составляет 1,4–8%, а признаков ПСХ у больных АИГ – 6%. Больным АИГ/ПСХ перекрестом свойственна частая ассоциация с ВЗК [36].

Не всегда легко установить причину холестаза у больных, в том числе и с ВЗК. Так, в настоящее время анализ регистра показал, что в 24% случаев холестаза его происхождение остается невыясненным.

Заключение

1. Поражение печени разного генеза – нередкая внекишечная проблема у больных ВЗК.
2. Частота холестатического поражения печени разного генеза составляет 7,8%.
3. Почти у 1/4 больных выяснение причин холестаза представляет объективные трудности и требует динамического наблюдения, тщательного анализа и последовательной не одновременной замены лекарственной терапии для возможности установления связи симптомов с конкретным лекарственным препаратом, а также мониторингования показателей функциональных проб печени при назначении новых препаратов.

Список использованной литературы

1. Белоусова ЕА. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002; с. 128.
2. Воробьев ГИ, Халиф ИЛ. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008; с. 400.
3. Лейтнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. АШПентулин. М., 2005; с. 18–176.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. Пер. с англ. под ред. ЗГ. Апросиной, НА. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999; с. 309–18.

5. Белоусова ЕА. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Фарматека. 2013; 14: 34–43.
6. Буревич Э, Авдеев В. Поражение печени при язвенном колите и болезни Крона. Врач. 2005; 7: 27–9.
7. Валуцких ЕЮ, Светлова ИО, Курилович СА и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; 18 (6): 68–75.
8. Григорьева ГА, Мешалкина НЮ. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011; 15: 44–9.
9. Ливзан МА, Макейкина МА. Прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013; 8: 17–23.
10. Надинская МЮ. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутривенного холестаза. Cons. Med. 2001; 6: 286–92.
11. Никулина ИВ, Златкина АР, Белоусова ЕА и др. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 2: 67–71.
12. Охлобыстина ОЗ, Шифрин ОС, Андросова ЛН и др. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита. Фарматека. 2014; 2: 66–71.
13. Яковенко ЭП, Григорьев ПЯ, Агафонова НА, Яковенко АВ. Внутривенный холестаза – от патогенеза к лечению. Практ. врач. 1998; 13: 20–3.
14. Bargiggia S, Maconi G, Elli M et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol 2003; 36 (5): 417–20.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorpe P et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1116–22.
16. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 827–36.
17. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis 2006; 26 (1): 31–41.
18. Chapman RW, Marborgh BA, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. Gut 1980; 21 (10): 870–7.
19. Cuffari C, Théorêt Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. Gut 1996; 39 (3): 401–6.
20. Daniel F, Cadranet JF, Seksik P et al. Azathioprine induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29 (5): 600–3.
21. de Dombal FT, Goldie W, Watts JM, Golligher JC. Hepatic histological changes in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1966; 1: 220–7.
22. Deltenre P, Berson A, Marcellin P et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. Gut 1999; 44 (6): 886–8.
23. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002; 122 (4): 904–15.
24. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. Inflamm Bowel Dis 2007; 13 (9): 1106–14.
25. Hautekeer ML, Bourgeois N, Potvin P et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. Gastroenterology 1992; 103 (6): 1925–7.
26. Karlsen TH, Schrumphf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Disease 2010; 42: 390–400.
27. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med 2010; 42: 97–114.
28. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995; 332 (14): 924–33.
29. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. Med Clin (Barc) 2005; 125: 297–300.
30. Nabon S, Cadranet JF, Chazouilleres O et al. Liver and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33 (5): 370–81.
31. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16 (9): 1598–619.
32. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1991; 100 (5 Pt 1): 1319–23.
33. Rachmilewitz D, Barbier F, Defrance P et al. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. Br Med J 1989; 298 (6666): 82–6.
34. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28 (2): 491–513.
35. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997; 32 (6): 604–10.
36. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 207–14.
37. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestation in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. World J Gastroenterol 2013; 19 (42): 7327–40.
38. Schrumphf E, Eljjo K, Fausa O et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1980; 15 (6): 689–97.
39. Shepherd HA, Selby WS, Chapman RW et al. Ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. Q J Med 1983; 52 (208): 503–13.
40. Smith M, Loe S. Sclerosing cholangitis: review of recent case reports and associated diseases and four new cases. Am J Surg 1965; 110: 239–46.
41. Stoschus B, Meybehm M, Spengler U et al. Cholestasis associated with mesalazine therapy in a patient with Crohn's disease. J Hepatol 1997; 26 (2): 425–8.

Метаболический синдром в практике педиатра и врача общей практики

И.Н.Захарова, Л.А.Звенигородская, С.В.Васильева
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;
ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Более 20 лет прошло с момента первого описания метаболического синдрома (МС) у взрослых [1]. Согласно мнению большинства ученых, активно занимающихся исследованием данной патологии, основными составляющими МС являются: ожирение по абдоминальному типу, нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет – СД типа 2), артериальная гипертензия, дислипидемия [2]. На основании многочисленных исследований отмечено, что наличие МС повышает риск раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний не только у взрослых, но и у детей [3]. В связи с этим необходимо раннее выявление групп риска детей по развитию ожирения и МС, поскольку профилактические мероприятия могут снизить смертность от сердечно-сосудистой патологии [4].

Распространенность МС у взрослых составляет около 15% в Европе и 24% в Соединенных Штатах Америки [5, 6]. Известно, что среди американских детей распространенность МС в период с 1988 по 1994 г. составила 9,2 и 12,7% – в период с 1999 по 2000 г. [7]. Исследование, проведенное Eun-Gyong Yoo и соавт. (2012 г.), показало, что у детей, родители которых уже имеют проявления МС, есть повышенный риск МС. У подростка, родители которого не имеют МС, риск его развития в 4 раза ниже по сравнению с подростком, один родитель которого имеет МС, и в 9 раз ниже, чем у подростка, у которого оба родителя страдают МС. Подтверждено, что среди тучных детей, родители которых не имеют МС, распространенность его составляет 18,2%, в то время как у детей, один или оба родителя которых страдают МС, частота его составляет 29,2 и 53,9% соответственно [8]. Y.Feng и соавт. (2008 г.) доказали, что если у старшего брата или сестры есть МС или любой из его компонентов, риск развития МС для младших братьев и сестер повышается в 3 раза [9].

Помимо предрасположенности к основным компонентам МС, отмечена семейная предрасположенность к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследовании с участием родителей и детей было установлено, что в семьях, где 37% родителей страдали НАЖБП, жировая дистрофия печени присутствовала у 17% братьев и сестер, а в семьях, в которых НАЖБП выявлялась у 78% родителей, данной патологией страдали 59% братьев и сестер [10]. Интересен факт, что раннее развитие ожирения у отца повышает риск НАЖБП у детей [11].

Патогенез МС

В основе патогенеза нарушений при МС лежит инсулинорезистентность (ИР) [1] (см. рисунок).

Существенная роль в развитии ИР принадлежит генетическим факторам, которые выражаются в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределения жира, активности и чувствительности к инсулину ключевых ферментов углеводного и жирового обмена [12]. Помимо генетических факторов, существует много внешних и внутренних причин, приводящих к снижению чувствительности тканей к инсулину и риску развития МС: инфекции, травмы, стресс, злоупотребление алкоголем, повышенная активность симпатической нервной системы, уровень

контринсулярных гормонов и другие нейрогормональные нарушения [13]. Отмечена особая роль абдоминального ожирения в развитии ИР [14]. В результате того, что у адипоцитов висцеральной жировой ткани снижена чувствительность к антилипидическому действию инсулина и повышена чувствительность к липолитическому действию адренергических стимулов, в висцеральных жировых клетках происходит избыточный распад триглицеридов с образованием свободных жирных кислот (СЖК) [15, 16]. Кроме того, адипоциты с избыточным отложением липидов становятся еще более нечувствительными к действию инсулина и служат местом интенсивного распада триглицеридов. Большая часть СЖК из висцеральной жировой ткани по широкой сети капилляров, сообщающихся с системой сосудов печени, поступает непосредственно в воротную вену. Попадая в гепатоциты, в значительном количестве СЖК оказывают свое неблагоприятное действие, приводя к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток, нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, тем самым уменьшая количество рецепторов к инсулину и связывание инсулина с рецепторами гепатоцитов, усугубляя ИР на уровне печени [17, 18]. Другая часть СЖК поступает в системный кровоток и приводит к избыточному накоплению СЖК в межклеточных пространствах скелетной мускулатуры, препятствуя утилизации глюкозы миоцитами и способствуя снижению периферической чувствительности к инсулину [19–21]. Показано, что отложение липидов в межклеточных пространствах скелетной мускулатуры присутствует уже на начальных стадиях развития ожирения у детей [22]. При недостаточной чувствительности клеток к инсулину нарушается транспорт глюкозы в клетки и возникает гипергликемия. Для того чтобы поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови, поджелудочная железа вынуждена синтезировать большее количество инсулина, в результате чего возникает гиперинсулинемия, что впоследствии способствует ее декомпенсации [2]. Усугубляют ситуацию СЖК, которые оказывают «липотоксичное» действие на β -клетки поджелудочной железы, вызывая снижение чувствительности их рецепторов к глюкозному стимулу, что способствует усилению процесса апоптоза клеток островков Лангерганса [19].

Ожирение – это хроническое заболевание, не всегда являющееся первичным, т.е. обусловленным экзогенными причинами, в частности, нерациональным питанием [23]. В семьях, где родители страдают ожирением, факторы образа жизни активно способствуют избыточной прибавке массы тела у детей, которые перенимают модель питания и уровень физической активности близких [24]. Вторичное ожирение имеет многофакторный генез и может быть проявлением синдромальной генетической патологии, дисфункции эндокринной или центральной нервной системы, а также развиваться в результате приема лекарственных средств (например, глюкокортикостероидов) [22].

В 1998 г. рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) официально признала правомерность определения МС [25]. В 2001 г. эксперты

Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP) предложили основные критерии МС, включив в их список центральное ожирение [26]. Согласно определению ВОЗ основополагающим патогенетическим механизмом развития МС является ИР, а по определению NCEP абдоминальное ожирение считается основным, запускающим фактором развития всех патологических процессов в рамках данной патологии. В 2003 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов предложила переименовать МС в синдром ИР [27]. Наличие множества определений создало проблему выявления реальной распространенности МС в разных районах мира. Для разрешения противоречий по данному вопросу в 2005 г. состоялся конгресс Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation – IDF), следствием чего явилась разработка новой объединяющей концепции МС, предложенной ВОЗ и NCEP [28]. Для того чтобы своевременно выявить МС у детей и подростков, не прибегая к специальным исследованиям, IDF в 2007 г. разработала простые критерии (табл. 1). **Диагноз МС у детей выставляется, начиная с десятилетнего возраста, при обязательном наличии абдоминального ожирения и 2 и более других критериев [29].**

Критерии единого определения МС

В 2009 г. пять крупнейших научных организаций – IDF, Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart Lung and Blood Institute – NHLBI), Американская ассоциация сердца (American Heart Association – АНА), Всемирная федерация сердца (World Heart Federation – WHF), Международное общество атеросклероза (International Atherosclerosis Society – IAS), а также Международная ассоциация по изучению ожирения (International Association for the Study of Obesity – IASO) выпустили совместно разработанные **критерии единого определения МС у взрослых**. Лицам при наличии любых 3 и более критериев можно выставлять диагноз МС (табл. 2) [30].

Диагностировать абдоминальное ожирение принято посредством измерения окружности талии с помощью сантиметровой ленты. Ориентирами правильного измерения являются середина расстояния между гребнем подвздошной кости и последним XII ребром грудной клетки и наиболее выступающие точки передней брюшной стенки. С помощью компьютерной томографии была доказана четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии у детей [31]. У детей абдоминальное ожирение можно диагностировать, начиная с 6 лет, если окружность талии равна или больше 90-го перценталя значений (табл. 3) [32].

Если окружность талии ребенка превышает взрослые допустимые значения (табл. 4), то это также свидетельствует о наличии абдоминального ожирения [28].

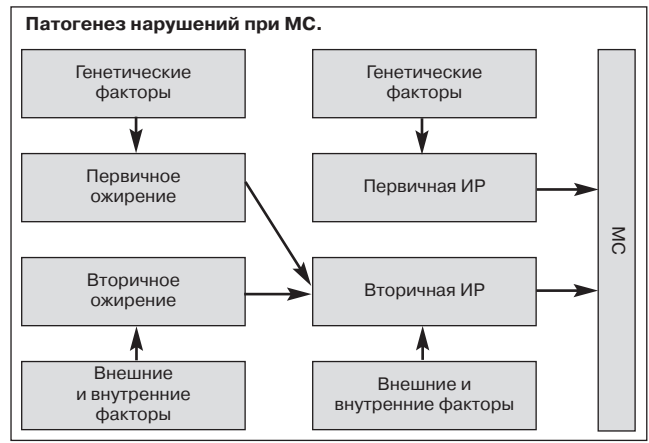


Таблица 2. Критерии МС у взрослых [30]

Факторы риска МС	Показатели
Абдоминальное ожирение • Мужчины • Женщины	Окружность талии по этнической принадлежности
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВП • Мужчины • Женщины	<1,0 ммоль/л <1,3 ммоль/л
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст.
Гликемия	≥5,6 ммоль/л

Для диагностики наличия ИР необходимо определять индекс ИР – индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance). Данный индекс ИР является наиболее надежным и рассчитывается по формуле [2]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/л)}}{22,5}$$

Для взрослых индекс НОМА-IR, превышающий 2,5, свидетельствует о наличии ИР. По результатам исследования, проведенного S.Kurto lu и соавт. (2010 г.), в препубертатном периоде пороговые значения НОМА-IR у мальчиков определяются как 2,67, а у девочек – 2,22, в пубертатном периоде – 5,22 у мальчиков и 3,82 – у девочек [33].

Терапия МС

Основой терапии МС у детей и взрослых является коррекция дисбаланса между потреблением и расходом энергии. Семейные диетические пристрастия к нездоровой пище, общий недостаток физической активности играют ключевую роль в создании такого дисбаланса. Комплексный подход терапии МС включает два основных направления:

- коррекцию рациона питания;
- снижение ИР (коррекция физической активности и медикаментозное лечение).

Таблица 1. Критерии МС у детей и подростков, входящих в группу риска (определение IDF) [29]

Возрастная группа (лет)	Ожирение (объем талии)	Триглицериды	Холестерин ЛПВП	Артериальное давление	Глюкоза (ммоль/л) или ранее диагностированный диабет
От 6 до <10	≥90 перцентилей	МС нельзя диагностировать, но необходимо проводить дальнейшие измерения, если в семейном анамнезе есть МС или СД типа 2, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия и/или ожирение			
От 10 до <16	≥90 перцентилей или критическая точка для взрослых, если ниже	≥1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	Систолическое ≥130 мм рт. ст. или диастолическое ≥85 мм рт. ст.	≥5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД типа 2 (если 5,6 ммоль/л, рекомендуется оральный тест на толерантность к глюкозе)
Выше 16	Используйте уже существующие критерии IDF для взрослых				

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 3. Перцентильное распределение окружности талии (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 6 до 15 лет [32]

Возраст, лет	Мальчики					Девочки				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8

Таблица 4. Показатели окружности талии для взрослых и подростков старше 16 лет [28]

Этническая принадлежность	Пол	Показатель, см
Европа	Мужчины	≥94
	Женщины	≥80
Южная Азия	Мужчины	≥90
	Женщины	≥80
Китай	Мужчины	≥90
	Женщины	≥80
Япония	Мужчины	≥85
	Женщины	≥90

Примечание. Этническим народам Юга и Центральной Америки рекомендовано использовать критерии Южной Азии; народам, живущим к югу от Сахары, в Восточном Средиземноморье, на Ближнем Востоке – Европейские рекомендации.

Принципы питания

Диетотерапия, направленная на снижение массы тела, предусматривает изменение рациона питания. Для получения наибольшего эффекта при лечении МС врач должен иметь четкое представление о культуре питания в семье и дать рекомендации по коррекции диеты ребенка и других членов семьи, имеющих лишнюю массу тела и компоненты МС. В последние годы среди населения приобрели высокую популярность блюда под названием «фастфуд», высококалорийные и энергетические напитки, богатые легкоусвояемыми углеводами. С детства начинает развиваться атипичное пищевое поведение и неправильное формирование вкусовых приоритетов, приводя к гормональному дисбалансу, влияющему на аппетит, дисфункции гормональной системы желудочно-кишечного тракта, постоянной активации эндоканнабиноидной системы [34, 35].

В 1885 г. Д.Кашин, основоположник рационального и лечебного питания в России, написал: «Несчастье наше состоит в том, что мы руководствуемся в питании аппетитом, который до того извращен нашим воспитанием и привычками, что вводит нас в грубые ошибки». Ребенок не только наследует от родителей предрасположенность к избыточному накоплению жира в организме и уже в детском возрасте страдает от ожирения, но и приобщается к неправильным пищевым ориентирам в отношении выбора продуктов питания [36]. Многие дети, особенно подростки, регулярно пропускающие завтраки, потребляют больше пищи в связи с формированием привычки перекусывать в течение дня, во время таких «перекусов» подросток может потреблять до 1/3 всей суточной энергии. Продукты, используемые во время перекуса, как правило, имеют более высокую калорийность и содержат много жира и сахара (картофельные чипсы, мороженое, конфеты, печенье, сухие завтраки, попкорн, крекеры, пирожные, газированные напитки и др.). Такая еда не дает длительного периода насыщения [37]. Полные дети склонны есть на завтрак меньше, а на ужин больше, по сравнению с детьми, не

имеющими лишней массы тела. Есть мнение, что плотный завтрак снижает риск развития ожирения [38].

Родители должны обеспечить ребенка и себя пятикратным питанием в течение дня. Большая часть приемов пищи должна быть в домашних условиях, поскольку повышению риска развития ожирения способствует частое посещение кафе и ресторанов быстрого питания [39], где действует стереотипное поведение, когда люди едят «за компанию» без чувства голода и заказывают стандартный набор продуктов по привычке.

Предпочтительными способами кулинарной обработки продуктов являются: отваривание, тушение, запекание с использованием щадящего температурного режима приготовления пищи (20–60°C). Использование сырых овощей и фруктов позволяет обеспечить организм витаминами и микроэлементами [40].

Физическая активность

Наиболее действенным способом в борьбе против ИР является регуляция физической активности [41]. Исследования показывают, что общее снижение физической активности способствует увеличению случаев избыточной массы тела, ожирения и ИР. Физическая активность также является единственным компонентом, позволяющим восстановить баланс энергии в организме путем ее расхода [42, 43]. Перед началом терапии необходимо определить, насколько гиподинамия присутствует в жизни ребенка: занимается ли он на уроках физкультуры, посещает ли спортивные секции или бассейн, какое количество времени проводит за уроками, компьютером и телевизором, сколько гуляет, есть ли совместные занятия физкультурой и подвижными играми в семье. Важно индивидуально скорректировать объем физической нагрузки всей семьи. Выбор упражнений и видов спорта должен проходить под медицинским контролем с учетом сопутствующих заболеваний всех членов семьи и обязательно с учетом предпочтений согласно их интересам, так как положительная эмоциональная окраска будет способствовать более эффективному результату [13].

Лекарственная терапия

Медикаментозное лечение МС проводится лишь в тех случаях, когда комплекс мероприятий, направленных на изменение образа жизни, не приводит к достаточно эффективным результатам [41]. Фармакотерапевтические препараты применяются строго по показаниям, при отсутствии противопоказаний. Выбор препаратов осуществляется в соответствии со знаниями о патогенезе заболевания. Доказанным эффектом в борьбе с ИР обладает препарат из группы бигуанидов – метформин, который способен повысить чувствительность тканей организма к инсулину. Метформин признан наиболее безопасным и эффективным препаратом в лечении МС и СД типа 2 у детей, начиная с 10-летнего возраста, и у взрослых. Метформин улучшает чувствительность клеток к инсулину через воздействие на генетическом уровне. Наиболее частой методикой является постепенное увеличение дозы препарата. Метформин назначают во время еды начальным курсом на 6 мес по схеме: 500 мг 1 раз во время ужина 1-ю неделю; далее по 500 мг 2 раза во время завтрака и ужина 2-ю неделю; далее 500 мг во время завтрака и 1000 мг с ужином с 3-й недели. Благодаря своей способности снижать уровень ИР метформин может по праву дополнить меры по коррекции образа жизни, питания и физической активности [44, 45].

Литература

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
2. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Малявская С.И. и др. Что нужно педиатру знать о метаболическом синдроме. Часть 1. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*. 2013; 3: 25–31.
3. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007; 120: 340–5.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–72.
5. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 250–4.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
7. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS et al. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988–1994 and 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2006; 52: 1325–30.
8. Eun-Gyong Yoo, Sang Shin Park, Sang Woo Oh et al. Strong Parent–Offspring Association of Metabolic Syndrome in Korean Families. *Diabetes Care* 2012; 35: 293–5.
9. Feng Y, Zang T, Xu X. Familial aggregation of metabolic syndrome and its components in a large Chinese population. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 125–9.
10. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1585–92.
11. Loomba R, Hwang SJ, O'Donnell CJ et al. Parental obesity and offspring serum alanine and aspartate aminotransferase levels: the Framingham heart study. *Gastroenterology* 2008; 134: 953–9.
12. *Insulin Resistance*. Ed. by David E. Moller. -Chichester: John Wiley&Sons. 1993: 425.
13. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2008.
14. Albu JB, Curi M, Shur M et al. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity. *Am J Physiol* 1999; 277 (3 Pt 1): 551–60.
15. Caprio S, Hyman LD, Limb C et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269 (1 Pt 1): 118–26.
16. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 183–91.
17. Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков. *Педиатрия*. 2007; 3: 35–9.
18. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Яблочкова С.В. *Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени у детей. Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 11: 44–8.

19. Thamer C, Machann J, Bachmann O et al. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1785–91.
20. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA et al. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 906–16.
21. Weiss R, Taksali SE, Dufour S et al. The «obese insulin-sensitive» adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3731–7.
22. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н. и др. *Ожирение у подростков. Лечащий врач*. 2006; 4: 50–4.
23. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. М.: Анахарсис, 2009.
24. Davison KK, Birch LL. Obesigenic families: parents' physical activity and dietary intake patterns predict girls' risk of overweight. *Int J Obes* 2002; 26: 1186–93.
25. World Health Organisation. *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus*, 1999.
26. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–97.
27. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9 (3): 237–52.
28. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 14 April, 2005.
29. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299–306.
30. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640–5.
31. Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy prepubertal children. *Int J Obes* 1998; 22: 549–58.
32. *Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 2 (Прил. 2): 26.
33. Kurto lu S, Hatipo lu N, Mazhcxco lu M et al. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA IR Cut Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2 (3): 100–6.
34. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Ткаченко Е.В. Роль эндоканнабиноидной системы в патогенезе морбидного ожирения. *РМЖ*. 2009; 11 (1): 12–7.
35. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В., Ткаченко Е.В. и др. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2007; 1: 24–7.
36. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Яблочкова С.В. *Метаболический синдром: взгляд педиатра. Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010; 7: 84–91.
37. Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (Suppl): 1343–53.
38. Dwyer JT, Evans M, Stone EJ et al. Adolescents' eating patterns influence their nutrient intakes. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 798–802.
39. American Dietetic Association. Evidence analysis library. Available at: www.adaevidencelibrary.com. Accessed July 12, 2007.
40. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. *Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты. Монография. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004; с. 224.*
41. *Метаболический синдром*. Под ред. Г.Е.Ройтберг. М.: Медпресс, 2007.
42. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Popkin BM. Active commuting to school: an overlooked source of childrens' physical activity? *Sports Med* 2001; 31: 309–13.
43. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998; 280: 1231–2.
44. Freemark M, Bursey D. Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 55.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.

Эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция, морбидное ожирение

Л.А.Звенигородская

ЦНИИ гастроэнтерологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

В современном мире около 50% населения страдают ожирением, не включая тех, кто имеет просто избыточную массу тела. Ожирение – это не только избыточный объем жировой ткани, но и сложный комплекс метаболических нарушений, приводящий к тяжелым, хронически протекающим, заболеваниям практически всех органов и систем.

Большинство обеспеченных людей цивилизованных стран стремятся соответствовать современным стереотипам человеческой красоты и используют все доступные методы сохранения и поддержания «вечной молодости». Особенно это актуально среди молодого населения репродуктивного возраста, когда нет еще серьезных хронических заболеваний, а есть желание достойно выглядеть, соответствовать стандартам идеальной внешности и красоты собственного тела.

Когда к 50–60 годам жизни, а порой и ранее возникают серьезные проблемы со здоровьем (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболевания суставов, гормональные нарушения и др.), то сопутствующее ожирение, если оно имеет место, уходит на второстепенный план, а все внимание и лечение направлены на устранение возникших недугов, упуская из вида, что их причиной в большинстве случаев является избыточная масса тела.

Жировая ткань – не просто пассивный накопитель жира – «аккумулятор энергии», но одновременно является активным ауто-, пара- и эндокринным органом, способным синтезировать и секретировать в кровоток разные биологически активные соединения пептидной и непептидной природы, играющие важную роль в гомеостазе разных систем, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Адипоциты – функциональные единицы жировой ткани, являющиеся источником фактора некроза опухоли α , ингибитора активатора плазминогена-1, интерлейкина-6, лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста-1.

Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения, но и от особенностей локализации отложения жировой ткани в организме. Еще в 1947 г. J.Vague описал два типа отложения жира – андройдный (мужской – «яблоковидный») и гиноидный (женский, глутефеморальный – «грушевидный»), – обратив внимание на то, что андройдное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, подагрой. Косвенными маркерами распределения жировой ткани по андройдному типу являются увеличение окружности живота, а также увеличение отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) – $ОТ/ОБ > 0,9$. Жировая ткань у мужчин (висцеральное ожирение) – «ловушка андрогенов», и чем более выражено абдоминальное ожирение, тем больше гормонов поглощается жировой тканью (рис. 1).

Эндоканнабиноидная система

История использования человеком растений рода *Cannabis* насчитывает более 4 тыс. лет. Это растение культивировалось во многих странах для получения масла и волокон. Кроме того, давно известны психотропные свойства конопли. Применение марихуаны в

медицине уходит вглубь истории Древней Индии и Ближнего Востока, где конопля находила широкое применение в качестве обезболяющих, противосудорожных, противорвотных медицинских средств. Первые упоминания об использовании марихуаны в европейской медицине относятся к периоду колонизации Индии Англией в середине XIX в., когда армейские хирурги стали применять препараты марихуаны для обезболивания, лечения мышечных спазмов, припадков эпилепсии и ревматизма. Благодаря практике военных врачей английского колониального корпуса препараты марихуаны получили широкое распространение в Британии и США в XIX в.

В марихуане содержится более 60 каннабиноидов, главным из которых является δ -9-тетрагидроканнабинол (ТНС). Именно его исследования и привели к открытию эндоканнабиноидной системы (ЭКБС), которая включает кроме эндоканнабиноидов их рецепторы, метаболические пути синтеза и деградации. Термином «каннабиноиды» принято обозначать химические соединения, содержащиеся в конопле, продукты их превращения и синтетические аналоги. Эндоканнабиноиды образуются из фосфолипидов-предшественников, находящихся в мембранах клеток, «по требованию». Они действуют локально и немедленно метаболизируются после того, как оказывают свое действие. Система очень быстро активируется и также быстро «уходит со сцены». Эндоканнабиноиды – высоколипофильные соединения, поэтому они не могут, подобно нейротрансмиттерам, депонироваться в везикулах.

ЭКБС представляет собой совокупность каннабиноидных рецепторов, их лигандов, ферментов и белков, регулирующих концентрацию лигандов. Исторические описания стимулирующих эффектов *Cannabis sativa* на аппетит сейчас объясняются способностью психоактивного компонента δ -ТНС взаимодействовать с каннабиноидными рецепторами 1-го типа (CB₁). И ТНС, и эндогенный каннабиноид анандамид увеличивают прием пищи. Более того, ТНС усиливает всасывание жиров, стимулирует аппетит у людей.

Если пища вкусная, высококалорийная и богатая жирами, происходит гиперактивация ЭКБС в гипоталамусе, что приводит к увеличению аппетита и усилению липогенеза, а насыщение и трата энергии, соответственно, уменьшаются. Жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности ЭКБС (рис. 2).

ЭКБС – общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии. Она временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исходное состояние гомеостаз организма, помогая человеку:

- расслабиться (обеспечивая уменьшение боли и тревоги; модулирование температуры тела, образование гормонов, тонуса гладких мышц и артериального давления – АД);
- отдохнуть (обеспечивая ингибирование моторного поведения и успокоение);
- забыть (обеспечивая устранение неприятных воспоминаний);

- защититься – как на клеточном, так и эмоциональном уровне;
- поесть (производя эффекты, индуцирующие аппетит и усиливающие удовольствие от пищи).

Однако при некоторых патологических состояниях – ожирении, стимуляции никотином – система становится чрезмерно активной. Тогда, действуя на уровне мозга, она индуцирует увеличенное потребление пищи и потребность в табаке, действуя на уровне адипоцитов, – стимулирует отложение жира.

При продолжающихся исследованиях постепенно складывается представление о физиологической роли ЭКБС.

Рецепторы ЭКБС были открыты в 1990 г. (CB₁) и в 1993 г. (CB₂). Рецепторы CB₁ располагаются в головном мозге (кора, гиппокамп, базальные ганглии, мозжечок, гипоталамус, ствол мозга, лимбические структуры) и в периферических тканях (адипоциты, желудочно-кишечный тракт). Кроме того, CB₁ обнаружены в миокарде, сосудистом эндотелии и симпатических нервных окончаниях. Рецепторы CB₂ в основном локализируются в лимфоидной ткани и макрофагах, где они, по-видимому, участвуют в регуляции иммунной системы организма. Обе группы рецепторов являются трансмембранными G-белками. Есть основания предполагать и существование рецепторов CB₃, однако пока их не удалось идентифицировать. В настоящее время описаны по крайней мере два лиганда CB-рецепторов (эндоканнабиноида) – анандамид и 2-арахидоноилглицерол, являющиеся фосфолипидами. В норме ЭКБС активируется «по требованию» в ответ на раздражение. После осуществления эффекта эндоканнабиноиды быстро разрушаются.

Активацию ЭКБС вызывают боль и возбуждение. Эта система участвует в регуляции температуры тела, активности эндокринной системы, мышечного тонуса и АД, уменьшает двигательное возбуждение, обеспечивает расслабление, подавление неприятных мыслей, стимулирует аппетит.

Регуляция поступления и усвоения пищи определяется сложным взаимодействием адипоцитов, мезолимфатической системы, гипоталамуса и желудочно-кишечного тракта. По-видимому, ЭКБС играет роль одного из ключевых регуляторов этого взаимодействия.

У больных с избыточной массой тела и курильщиков ЭКБС постоянно активируется избытком пищи и никотина. В ответ на систематическую выработку эндоканнабиноидов в центральной нервной системе – на уровне гипоталамуса и дугообразного ядра – происходит патологическая активация аппетита и повышение потребности в никотине. На периферии в клетках жировой ткани активируются процессы липогенеза.

В эксперименте на грызунах ожирение вызывало постоянную активацию ЭКБС с повышением содержания эндоканнабиноидов на уровне гипоталамуса и мезолимбических структур, а в периферических тканях –

активацию адипоцитов, что приводило к избыточному приему пищи и активному липогенезу.

В культуре периферических адипоцитов, стимулированных эндоканнабиноидами, отмечались активный липогенез и снижение уровня адипонектина. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов возвращала липогенез к исходному уровню, и уровень адипонектина повышался.

Постоянная активация ЭКБС вызывалась также длительным назначением никотина, причем местом реализации эффекта в центральной нервной системе было дугообразное ядро. Выброс дофамина в ответ на очередную дозу никотина был фактором, обуславливающим устойчивую потребность в этом веществе.

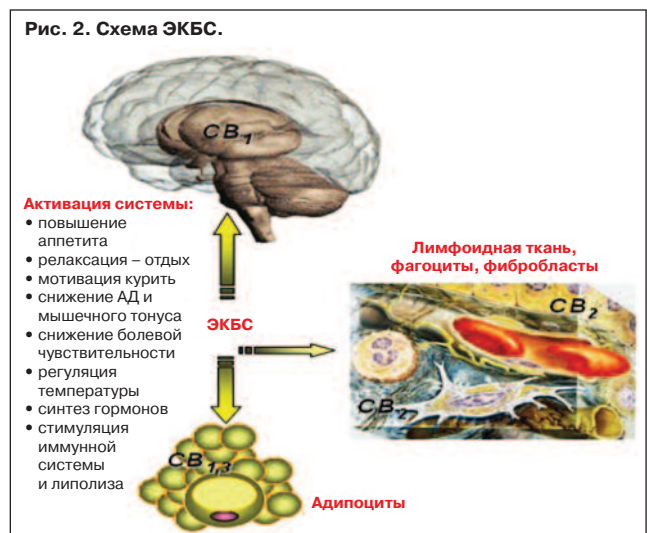
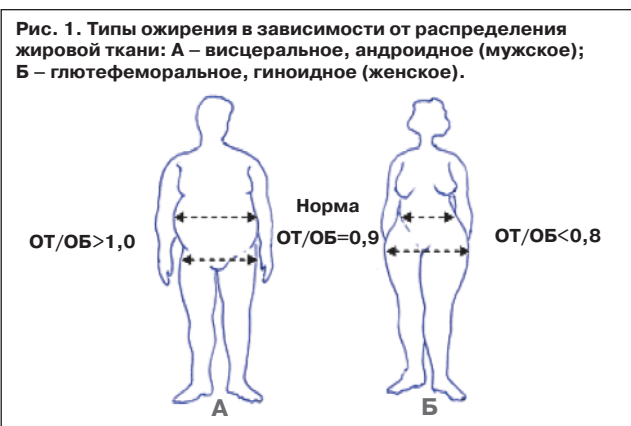
Антагонисты каннабиноидных рецепторов

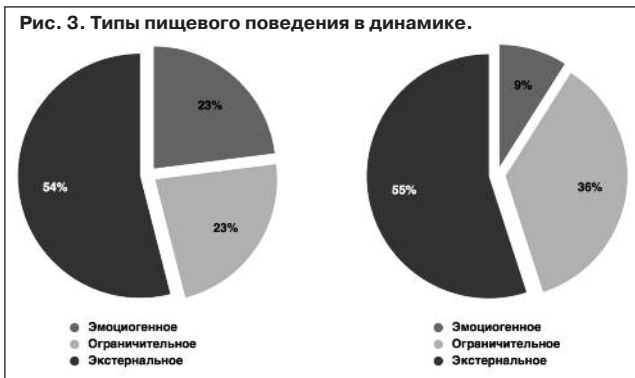
В последние годы привлекает новая группа препаратов, воздействующих на ЭКБС, – блокаторы CB₁-рецепторов. ЭКБС у здорового человека обычно находится в «немом» состоянии, активируясь «по требованию» под воздействием стресса. Основные последствия активации этой системы состоят в нарушении терморегуляции, регулировании тонуса гладких мышц и АД, ингибировании моторного поведения – усилении боли и тревоги, стимулировании аппетита и никотиновой зависимости (получение удовольствия от приема пищи и курения).

Первый антагонист каннабиноидных рецепторов римонабант был создан в 1994 г. Он является блокатором CB₁-рецепторов. Этот препарат уже применялся в нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. Немаловажным фактором является то, что применение CB₁-блокаторов способствует отказу от курения.

Вызываемый римонабантом клинический эффект зависит от анатомической локализации действия. При блокаде эндоканнабиноидных рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита, а выключение рецепторов дугообразного ядра ведет к уменьшению зависимости от никотина. В периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности.

Максимальная концентрация римонабанта в плазме крови наблюдается через 1–3 ч после приема. Системное действие препарата в целом возрастает с увеличением дозировки. Период полувыведения колеблется от 6 до 10 дней у молодых лиц и увеличивается до 15 дней





у полных и пожилых людей. Римонабант хорошо переносится в дозах до 300 мг (в качестве нагрузочной) и до 60 мг (в качестве поддерживающей).

Метаболизм римонабанта происходит с участием СYP3A4. Значимых взаимодействий римонабанта с частот назначаемыми лекарственными средствами (статины, антидиабетические препараты, оральные контрацептивы, варфарин, дигоксин) не зарегистрировано.

Применение блокаторов рецепторов ЭКБС является многообещающим методом лечения абдоминального ожирения. Прямое влияние молекул этого класса препаратов на метаболизм жиров и глюкозы, воздействие на аппетит и чувство насыщения, восстановление энергетического гомеостаза путем нормализации процессов накопления и траты жиров помогут существенно улучшить результаты борьбы с ожирением. Однако римонабант (**Акомплиа**, **Зимулти**) в России, США и странах Европейского союза запрещен к применению. Проводятся исследования по разработке новых безопасных и эффективных блокаторов эндоканнабиноидных рецепторов гипоталамуса, что, бесспорно, станет перспективным направлением в лечении больных с ожирением.

Результаты исследований

В настоящее время известно множество гормонов, регулирующих пищевое поведение:

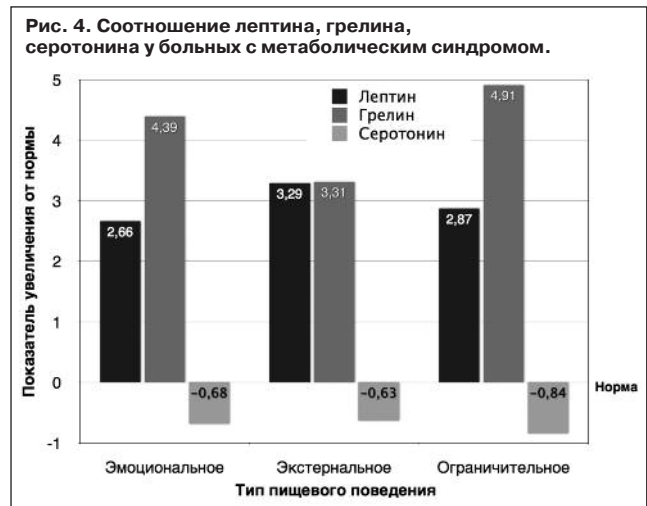
- обладающие орексогенным эффектом (увеличивающие потребление пищи): норадреналин (α_2 -рецепторы), нейропептид Y, В-эндорфин, соматолиберин, галанин, грелин, соматостатин;
- обладающие анорексогенным эффектом (уменьшающим потребление пищи): норадреналин (α_2 -, β_2 -рецепторы), серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, энтеростатин, тиреолиберин, глюкагон, вазопрессин, бомбезин.

В формировании пищевых пристрастий человека принимают участие многие гормоны пищевого поведения, в частности лептин, грелин, серотонин, эндорфины. При нарушении их соотношения формируется атипичное пищевое поведение.

Результаты собственных наблюдений показали наличие зависимости уровня гормонов пищевого поведения и типов пищевого поведения, на фоне лечения получены динамика массы тела и ОТ/ОБ, а также изменение гормонов пищевого поведения и модификация пищевого поведения до и после коррекции массы тела.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Общее количество пациентов	Мужчины	Женщины
18–29	8	6	2
30–39	10	3	7
40–49	24	9	15
50–60	25	10	15
Всего	67	28	39



При исследовании больных с метаболическим синдромом были обследованы 67 больных с абдоминальным ожирением 2–3-й степени в возрасте от 18 до 60 лет, включающих 39 женщин и 28 мужчин (табл. 1).

При исследовании пищевого поведения у данных пациентов было выявлено следующее соотношение типов пищевого поведения:

- эмоциональное пищевое поведение – 23%;
- экстернальное пищевое поведение – 54%;
- ограничительное пищевое поведение – 23%.

После коррекции массы тела при применении редуцированной диеты (1600 ккал/сут) произошла модификация пищевого поведения:

- эмоциональное пищевое поведение – 9%;
- экстернальное пищевое поведение – 55%;
- ограничительное пищевое поведение – 36% (рис. 3).

Таким образом, после снижения массы тела происходит модификация пищевого поведения, но не у всех больных. При экстернальном пищевом поведении нормализации пищевого поведения не происходит, несмотря на уменьшение массы тела. Вероятно, в этом случае стойкий эффект достигнут не будет и масса тела увеличится вновь. После коррекции массы тела произошло увеличение количества пациентов с ограничительным пищевым поведением за счет модификации эмоционального пищевого поведения.

При сравнении типов пищевого поведения и уровня гормонов пищевого поведения отмечены увеличение цифр лептина и грелина и снижение серотонина при всех трех патологических типах. Наиболее высокое содержание лептина (50,4 нг/мл) при самом низком уровне серотонина (0,12 нг/мл) выявлено при экстернальном типе пищевого поведения. Максимальное значение грелина (104,0 нг/мл) отмечается при ограничительном пищевом поведении (табл. 2).

При сравнении превышения гормонов пищевого поведения относительно нормальных значений очевидно, что уровень грелина при ограничительном и эмоциональном типе пищевого поведения значительно превышает уровень лептина при низком серотонине. При экстернальном типе пищевого поведения лептин и грелин увеличены относительно одинаково при прежних низких цифрах серотонина.

Таблица 2. Гормоны пищевого поведения

Норма, нг/мл	15–20	22–30	До 0,19
Гормоны пищевого поведения	Лептин	Грелин	Серотонин
Пищевое поведение:			
• эмоциональное	37,8	99,3	0,13
• экстернальное	50,4	75,2	0,12
• ограничительное	45,6	104,0	0,17

Рис. 5. Динамика содержания серотонина в крови до и после снижения массы тела.

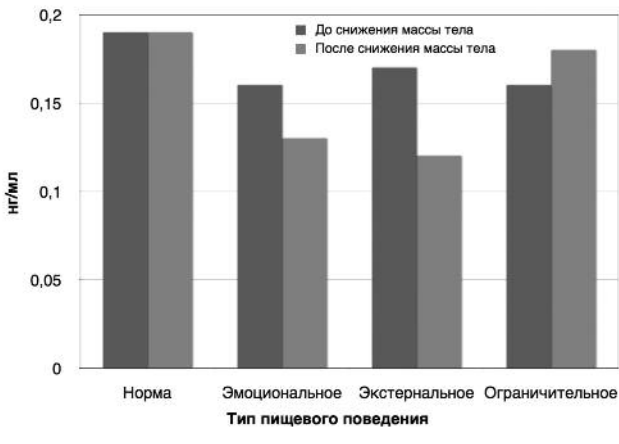
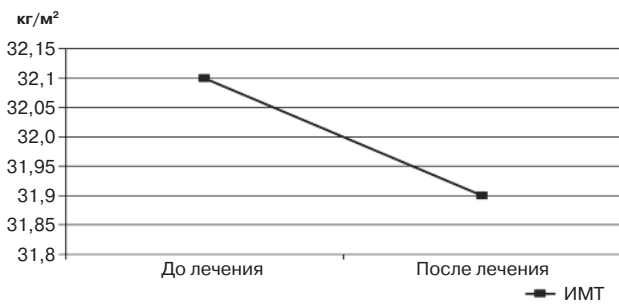


Рис. 6. Изменение ИМТ до и после лечения.



Несмотря на заметную разницу между грелином и лептином, они оба повышены относительно нормы, т.е. происходит нарушение реципрокных отношений (рис. 4).

При анализе полученных данных исходного уровня гормонов пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом среднее значение лептина составило $86,4 \pm 0,7$ нг/мл, грелина – $110 \pm 14,2$ нг/мл, серотонина – $0,14 \pm 0,02$ нг/мл (табл. 3).

При снижении индекса массы тела (ИМТ) до 28–25 кг/м² отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания лептина, грелина в крови, но достижения нормальных цифр не было отмечено, т.е. оставалось по-прежнему высоким по сравнению с базальным (нормальным) уровнем (см. табл. 3), а содержание серотонина – низким (рис. 5). Парадоксальный результат такого изменения гормонов пищевого поведения даже после снижения массы тела, по-видимому, связан с нарушением реципрокных отношений лептина и грелина.

При повторном исследовании содержания пищевых гормонов в крови после снижения массы тела, снижения ИМТ с 30 до 28–25 уровень лептина снизился у 75% исследуемых больных, у 18% остался на прежнем уровне (среднее значение составило $83,4 \pm 2,6$ нг/мл). Кроме того, снизился уровень грелина у 46% обследуемых (среднее значение $75,2 \pm 5,6$ нг/мл). Снижение цифр всех двух показателей (лептина, грелина) отмечалось у 36% больных. При этом уровень содержания серотонина в крови у всех пациентов оказался ниже нормы (ниже 0,19 нг/мл) при первичном исследовании гормонов пищевого поведения и при контроле их динамики после коррекции массы тела (см. табл. 3).

Таблица 3. Динамика гормонов пищевого поведения до и после снижения массы тела (нг/мл)

	Норма	ИМТ > 30 кг/м ²	ИМТ 28–25 кг/м ²
Грелин	22–30	$110 \pm 14,2$	$75,2 \pm 5,6$
Лептин	15–20	$86,4 \pm 0,7$	$83,4 \pm 2,6$
Серотонин	До 0,19	$0,14 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,08$

Рис. 7. Изменение ОТ/ОБ до и после лечения.

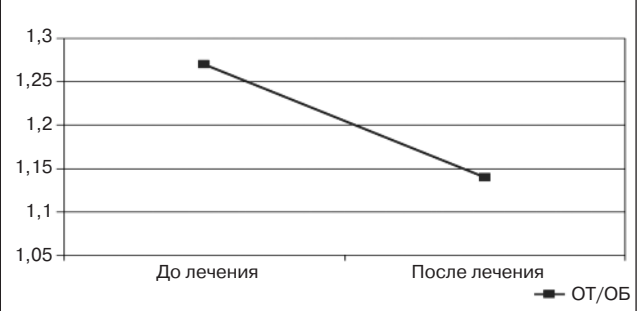


Рис. 8. Динамика эндорфина до и после лечения.

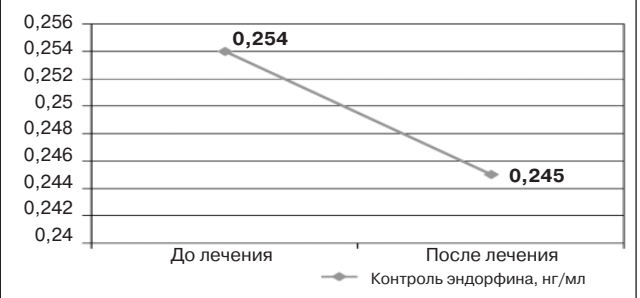
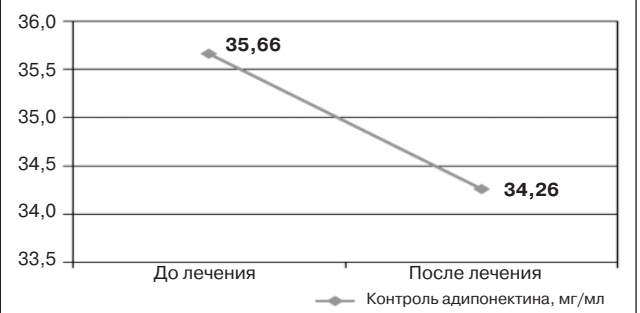


Рис. 9. Динамика адипонектина до и после лечения.



При обследовании больных выявлено снижение ИМТ с 32,1 до 31,9 кг/м² (на 0,2 кг/м²) (рис. 6) и ОТ/ОБ с 1,27 до 1,14 (на 0,13) (рис. 7).

При оценке изменения уровня содержания эндорфина очевидно, что после снижения массы тела происходит уменьшение значений этого гормона с 0,254 до 0,245 нг/мл (рис. 8).

Также отмечается снижение содержания адипонектина с 25,11 до 24,7 мг/мл (рис. 9).

Продолжение исследования проводимых в настоящее время исследований гормонов пищевого поведения в целом и ЭКБС в частности позволит, вероятно, получить существенную дополнительную информацию, даст возможность расширить представления о патогенезе абдоминального ожирения и разработать эффективные методы лечения, обеспечивающие стойкий долговременный эффект.

Список использованной литературы

1. Бутрова С.А. Ожирение. Глава 2. Метаболический синдром. М., 2004; с. 44–6.
2. Вознесенская Т.Г. Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
3. Вознесенская Т.Г. Ожирение. Глава 9. Типология нарушений ПП и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. М., 2004; с. 236–56.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004; 2: 1–4.
5. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журн. неврологии и психиатрии. 2001; 12: 19–24.
6. Пинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М., 2002; с. 53–76.
7. Гендлин Г.Е. Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце. 2005; 4 (3): 170.
8. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2007; 1 (24).

9. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. О гипотлипидемической терапии при метаболическом синдроме. *Сердце. Журн. для практикующих врачей.* 2006; 5; 7 (31): 356–9.
10. Котовская ЮВ. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце.* 2005; 4 (5): 236–41.
11. Манцорос ХС. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. *Международ. журн. мед. практики.* 2000; 9: 57–67.
12. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
13. Миртумян АМ, Бирюкова ЕВ. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 54–7.
14. Тальзин ПА, Затеициков ДА. Блокера эндоканнабиноидных рецепторов – новый подход к лечению основных факторов риска атеросклероза. *Фарма-тека.* 2006; 8: 10–5.
15. Шевченко ОЛ, Праскурничий ЕА, Шевченко АО. Артериальная гипертензия и ожирение. М.: Реофарм, 2006.
16. Allon B. The stigma of overweight in everyday life: obesity in perspective. Ed. G.Bray. Washington: Fogarty International Center Series on Preventive Medicine, 1973; 2 (2): 83–102.
17. Barbato JE, Zuckerbraun BS, Overhaus M et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Physiol Heart Circ* 2005; 289: 228–36.
18. Bray GA, Ryan DH, Gordon D et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996; 4: 263–70.
19. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11: 1278–89.
20. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
21. Cota D, Tschöp MH. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Rev* 2006; 51: 85–107.
22. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 13–23.
23. Desideri G, De Simone M, Iughetti I et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90 (6): 3145–52.
24. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121–34.
25. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585–9.
26. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, pencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 88–92.
27. Gelland EV, Cammon CP. Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1919–26.
28. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 1417–27.
29. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–91.
30. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.
31. Kirpicbnikor D, McFarlane SI, Soivers JR. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
32. O'Riordan M. RIO-Diabetes: Rimonabant effective in patients with type 2 diabetes.
33. Pagotto U. The Endocannabinoid System. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors.* URL: www.medscape.com.
34. Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 73–100.
35. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363–4.
36. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct Metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2001; 49 (5): 735–40.
37. Peck P. Rimonabant Maintains Both Weight and Waist Reductions at 2 Years. *AHA 2004 Scientific Sessions: Late-breaking clinical trials.* Presented by F.X.Pi-Sunyer, Nov. 9, 2004.
38. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Hesbmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–75.
39. Pi-Sunyer FX. Effect of Rimonabant on Weight Reduction and Metabolic Risk Factors. RIO-North America Trial. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors.*
40. Rabmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated Hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
41. RIO-DIABETES trial results announced. URL: www.incirculation.net.
42. Shadid S, Stebbouwer C, Jensen M. Evidence against an endocrine role for resistin, TNF-alpha and IL-6 in upper body obesity. *Obes Res* 2004; 12: A1.
43. The RIO-Diabetes trial. Presented by AScheen. URL: www.scientificsessions.diabetes.org.
44. Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2006; 16: 156–62.
45. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–97.

Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал

С.С.Вялов
Европейский медицинский центр, Москва

В настоящее время большое внимание в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) уделяется связи с избыточной массой тела и ожирением, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД) типа 2.

При этом печень является не только причиной метаболических расстройств, но и мишенью, одним из основных поражений которой является избыточное отложение жира в гепатоцитах. В последующем происходит изменение функциональной активности клеток печени и перестройка метаболических процессов, способствующая развитию морфологических изменений по типу дистрофии и накопления жира клетками, а в дальнейшем – воспалению и фиброзу (рис. 1).

Эпидемиология НАЖБП

НАЖБП принимает все большее значение в структуре патологии, причем не только гастроэнтерологической, но и кардиологической, и общетерапевтической в целом. Возникновение НАЖБП ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистой патологии и уменьшением продолжительности жизни пациентов.

Отложение липидов в печени является первым этапом развития болезни и может приводить к эффекту липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания. В связи с этим этиология и патогенез патологии продолжают изучаться.

До недавнего времени распространенность этого поражения печени оценивалась цифрой до 5% у практически здоровых людей и до 30–40% у лиц с ожирением и избыточной массой тела. В соответствии с результатами эпидемиологических исследований последних лет частота встречаемости НАЖБП значительно выше, в особенности у женщин, и по разным оценкам составляет до 15% у лиц молодого возраста (до 20 лет) и до 25–27% в общей популяции [1, 2]. Следует отметить более высокую распространенность жировой болезни печени (ЖБП) у пациентов с СД и МС, которая составляет до 60–70% [3].

Данная проблема, безусловно, связана с изменением образа жизни, избыточной массой тела и ожирением, развитием МС. В мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости НАЖБП, атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ) и СД как компонентами МС. По прогнозам Всемирной организации

Рис. 1. Заболевания печени и МС.



здравоохранения к 2025 г. около 1,5 млрд населения будут иметь избыточную массу тела, а около 500 млн – ожирение. Также стоит отметить, что с 1980 г. количество людей с ожирением утроилось [4].

Патогенез и факторы риска НАЖБП

Интерпретация данных прогнозов представляет картину эпидемии НАЖБП в ближайшем будущем. На фоне эпидемического роста заболеваемости АГ и СД НАЖБП попадает в мировую десятку заболеваний, которые ведут к ухудшению здоровья населения.

Ведущими факторами риска НАЖБП являются увеличение возраста, МС и его компоненты, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия, СД, АГ (рис. 2). Кроме традиционных представлений об этиологии и патогенезе НАЖБП появилось множество новых сведений о звеньях патогенеза, влияющих на течение и прогноз заболевания. Большое значение в объяснении взаимосвязи между НАЖБП и МС на сегодняшний день придается ИР [5, 6].

Определенная роль в патогенезе отводится изменившимся социально-экономическим условиям, городской атерогенной структуре питания, плохим экологическим условиям, значительному количеству поллютантов и токсических веществ.

Ритм городской жизни накладывает свой отпечаток на регуляцию деятельности организма. Большая психоэмоциональная и стрессовая нагрузка приводит к активации липолиза и росту концентрации свободных жирных кислот. Это способствует усилению синтеза холестерина, фосфолипидов, стероидов и желчных кислот, что в свою очередь увеличивает содержание липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови. Активация адренергических механизмов вследствие хронического стресса ведет к постоянной активации симпатической нервной системы, стойкой атерогенной дислипидемии и НАЖБП. Все эти воздействия формируют неправильное патологическое пищевое поведение, направленное на избыточное нерегулярное потребление продуктов, что приводит к развитию нарушения баланса фракций холестерина, ожирению и НАЖБП даже в условиях ограниченного поступления липидов с пищей (рис. 3). В данном случае активация симпатической нервной системы служит пусковым звеном атеросклероза и ИР [7].

Концепция развития НАЖБП основывается на теории двух ударов: накопление в гепатоцитах триглицеридов и повреждение гепатоцитов; оксидативный стресс и перекисное окисление липидов. Липотоксичность в развитии ЖБП является результатом активации липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот и характерна для ИР. Повышение содержания свободных жирных кислот ведет к активации иммунной системы и возникновению хронического субклинического воспаления.

Липотоксичность может развиваться как вследствие ожирения или гипергликемии, так и вследствие транзитной постпрандиальной гиперлипидемии у лиц

Рис. 2. «Головоломка» НАЖБП (С.С.Вялов, 2012).

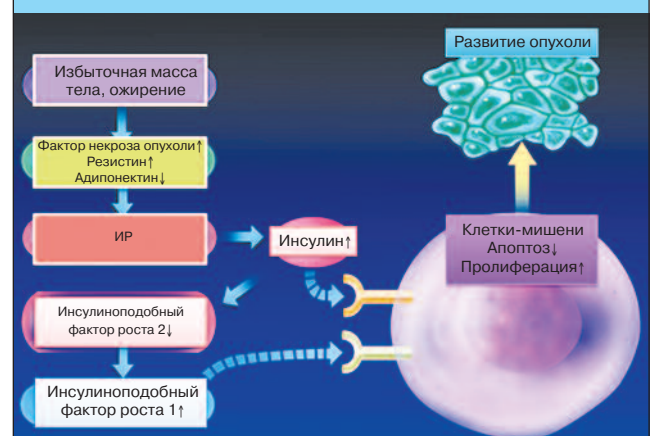


без факторов риска, приводя к активации перекисного окисления липидов. Развивающиеся на фоне липотоксичности повреждения мембран гепатоцитов приводят к нарушению метаболических процессов и активации апоптоза.

Тесная связь между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и заболеваниями печени обусловлена множеством разных факторов с различными механизмами, совместное однонаправленное действие которых приводит к ухудшению заболеваний обеих систем органов. При кардиологической патологии поражение печени может быть как первичным (развивающимся независимо), так и вторичным (вследствие ухудшения сердечно-сосудистой патологии, отсутствия коррекции дислипидемии, ожирения, СД) [8].

Если рассматривать заболеваемость, ряд исследователей обращают внимание на то, что у европейцев с сердечно-сосудистой патологией чаще встречается нарушение функции желчевыводящей системы и примерно в 1,5 раза чаще развивается желчнокаменная болезнь. Так, среди европейцев старше 70 лет распространенность желчнокаменной болезни составляет около 14%, что достоверно выше средних значений в популяции. Большинство этих пациентов составляют мужчины с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти изменения вызваны вторичной НАЖБП, накоплением липидов в печени и ухудшением качественного состава синтезируемой желчи. Избыточное насыщение желчи холестерином приводит к ее кристаллизации и образованию камней. Усиление секреции холестерина в желчь сопровождается уменьшением секреции желчных кислот и, как следствие, развитием билиарной недостаточности. Этот механизм способствует прогрессированию атеросклероза [9].

Рис. 3. Роль избыточной массы тела и ИР в развитии НАЖБП.



Большое значение придается еще одному независимому предиктору – эктопическому отложению липидов. К данному типу ожирения относятся отдельные виды висцерального ожирения, накопление жиров в области миокарда, печени, поджелудочной железы. С диагностической целью используется ультразвуковое определение толщины эпикардального жира, что свидетельствует о развитии дисфункции левого желудочка, усилении фиброза миокарда, атеросклеротических процессов в сердечной мышце. К сожалению, на сегодняшний день точные нормативы данного показателя не определены. По данным ряда авторов, в норме он составляет до 0,5 мм, а превышение показателя свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске [10, 11].

Также велико значение эктопического отложения жира в печени, приводящее к развитию стеатоза, впоследствии при присоединении воспалительных изменений – стеатогепатита с исходом в фиброз и цирроз печени. Количественное определение степени стеатоза и фиброза печени производится с использованием 3 традиционных методик: биопсия, непрямая эластография, интегральные лабораторные индексы. Определение степени стеатоза поджелудочной железы, подходящее для практического применения, в настоящее время не разработано. Однако существует прямая зависимость между степенью стеатоза печени и стеатоза поджелудочной железы.

В связи с выявлением новых предикторов развития сердечно-сосудистой патологии и влиянием патологии печени на прогноз заболевания основными целями лечения являются: уменьшение физической и социальной активности, снижение и контроль массы тела, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, профилактика развития СД, профилактика развития фиброза печени [12].

Диагностика

Важно проведение скрининга НАЖБП в группах риска, к которым относятся большинство кардиологических больных, а именно пациенты с МС, ожирением, СД, гиперлипидемией, получающие гормональную заместительную терапию или пероральные контрацептивы. С тактической точки зрения важны обеспечение высокой комплаентности пациентов, формирование у них понимания необходимости борьбы с факторами риска и преимуществ здорового образа жизни.

НАЖБП и МС представляют для врачей трудности в лечении, поскольку данная проблема является междисциплинарной и зачастую требует привлечения нескольких специалистов: кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, гинеколога, психолога.

На практике врачи встречают сложности в дифференциальной диагностике заболеваний печени, поскольку в ряде случаев нет достоверных и специфических признаков, позволяющих идентифицировать поражения печени, такие как алкогольная ЖБП и НАЖБП или лекарственный гепатит.

По лабораторным данным необходимо устанавливать выраженность цитолиза (рис. 4). Обычно для этого используется кратность превышения референтных значений для каждого показателя. Цитолиз более 5 норм определяется как умеренный, от 5 до 10 норм – выраженный и более 10 норм – высокий. Для НАЖБП нехарактерно повышение уровня трансаминаз более 10 норм, с настороженностью следует относиться к превышению уровня более 5 норм.

Важно, что уровень трансаминаз не используется для оценки тяжести заболевания. О тяжести заболевания в большей степени свидетельствует изменение уровня билирубина, общего белка, тромбоцитов и соотношение аспартатаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ). Косвенно подтверждают наличие ЖБП маркеры МС: повышенный уровень холестерина и триглицеридов, С-пептид, повышенный уровень глюкозы и нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень инсулина.

Стандартом инструментального обследования обычно служит ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. К сожалению, исследование малоинформативное в отношении дифференциального диагноза диффузных изменений ткани печени, но позволяет идентифицировать очаговые изменения, а также признаки портальной гипертензии, косвенно подтверждающие цирроз печени или нарушения проходимости желчевыводящих путей. При УЗИ печени чаще отмечается увеличение эхогенности печени. К сожалению, невозможно дифференцировать стеатоз от стеатогепатита и ранних стадий цирроза печени. Большое значение имеет эктопическое отложение жира в поджелудочной железе, приводящее к развитию стеатоза, что способствует стеатозу и фиброзу печени при НАЖБП [13].

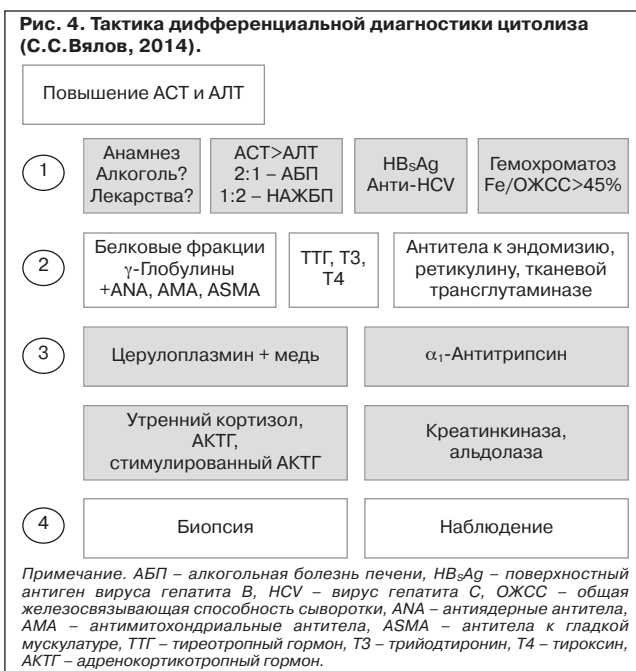
Стандартные методы визуализации могут завышать или занижать содержание жира в печени, т.е. имеют клинически значимую погрешность. К тому же наличие жировых отложений в печени не исключает наличия других заболеваний. Так же как и положительные тесты на наличие болезней печени, например вирусного гепатита или аутоиммунного поражения, не исключают ЖБП.

Одним из главных звеньев развития жировых поражений печени является поражение гепатоцитов, именно поэтому основным компонентом патогенетического лечения должна быть гепатопротекторная терапия. На сегодняшний день существует широкий выбор гепатопротекторов. Отдельного внимания среди них заслуживают препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

Принципы терапии

Стандарты лечения Европейского общества по изучению печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации предусматривают назначение цитопротекторов (гепатопротекторов). Российские стандарты лечения заболеваний печени, утвержденные приказами Минздрава России, также предусматривают назначение гепатопротекторов, к которым относятся ЭФЛ, препараты расторопши (Силимарин), адеметионин, урсодезоксихолевая кислота [14, 15].

Гепатопротективный эффект ЭФЛ хорошо известен благодаря работам российских и зарубежных



исследователей. Патогенетические основания реализации данного эффекта связаны с регенеративными свойствами печени, которые определяют возможность производить новые клеточные мембраны, на 65% состоящие из фосфолипидов. Эти особенности действия определяют лечебный потенциал ЭФЛ при неалкогольном стеатогепатите, сопровождающемся активными процессами перекисного окисления и повреждения мембран [16, 17].

На сегодняшний день проведено более 250 исследований ЭФЛ, показавших возможности эффективного применения данной группы препаратов при различных заболеваниях печени. Утверждения о недостаточной доказательной базе в отношении ЭФЛ не могут считаться обоснованными [18].

Основными функциями, которые выполняют ЭФЛ в организме, являются восстановление структуры мембран гепатоцитов, ингибирование перекисного окисления липидов, антиоксидантное действие, антифибротический эффект (предотвращение накопления коллагена 1-го типа, увеличение активности коллагеназы), нормализация обмена липидов печени [19].

Гепатопротективные и гипополидемические свойства ЭФЛ позволяют патогенетически обоснованно использовать их при НАЖБП, в том числе сочетанной с МС и дислипидемией [20, 21].

В ряде исследований был показан положительный эффект ЭФЛ при коррекции метаболических расстройств у больных СД как типа 1, так и типа 2, у пациентов с дислипидопроteinемиями и ожирением [22].

Также было опубликовано 4 исследования с участием свыше 300 пациентов с НАЖБП, имеющих диабет, ожирение или же оба фактора. Во всех исследованиях показано значительное улучшение функции печени у принимающих ЭФЛ по сравнению с контрольной группой, снижение трансаминаз и уровня липидов в крови, а также уменьшение признаков стеатоза на УЗИ [23].

В одном из исследований назначение ЭФЛ пациентам с НАЖБП приводило к существенному снижению уровня трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы, улучшению гистологических характеристик. В отдельных работах показано, что на фоне терапии ЭФЛ снижается абсорбция холестерина из кишечника, повышается содержание липопротеинов высокой плотности и снижается уровень ЛПОНП в сыворотке, что особенно важно при наличии сопутствующего СД [24].

Назначение ЭФЛ пациентам, получающим лекарственные препараты, имеющие побочные эффекты на печень, позволяет уменьшить выраженность гепатотоксических реакций и способствует более быстрой нормализации уровней трансаминаз.

По данным ряда исследований, посвященных изучению эффекта ЭФЛ при хронических вирусных гепатитах, показано, что ЭФЛ способны оказывать положительное влияние на гистологические параметры, в частности выраженность стеатоза при гепатите С, а также уровень общего билирубина и АЛТ.

На основании фармакологических и клинических данных ЭФЛ представляются предпочтительными препаратами, обеспечивающими значительное снижение или излечение жировой инфильтрации печени различных этиологий, например обусловленной употреблением алкоголя или ожирением, даже если первопричина не может быть устранена, как при стеатозе, обусловленном диабетом [25].

Применение комбинированных препаратов

На сегодняшний день мы имеем множество комбинированных препаратов ЭФЛ. Так, существуют комбинации с витаминами группы В, Силимарином, глицирризиновой кислотой и др. При этом часть подобных комбинаций оказывается неэффективной или имеет ряд ограничений в применении. Так, длительные курсы ЭФЛ, комбинированных с витаминами группы В, могут

вызывать явления гипервитаминоза. Применение комбинаций ЭФЛ с метионином ограничено у пациентов, принимающих трициклические антидепрессанты или ингибиторы обратного захвата серотонина. Интересной для практического использования представляется комбинация ЭФЛ с антиоксидантами [26].

Представляется целесообразным использование комбинированных препаратов, например витамина Е и L-карнитина с ЭФЛ, сочетающее гепатопротективную эффективность. Биологически активная добавка Гепагард Актив является комбинированным препаратом, содержит ЭФЛ 222 мг, витамина Е (токоферола ацетата) 1,25 мг и L-карнитина 93 мг.

Помимо влияния на клеточные мембраны ЭФЛ улучшают функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличивают активность липопротеинлипазы, повышающей расщепление хиломикрон и ЛПОНП, и лецитинхолестеринацилтрансферазы, участвующей в образовании липопротеинов высокой плотности. Стимуляция триглицеридлипазы под действием фосфатидилхолина способствует выделению жирных кислот в кровоток.

Витамин Е, являющийся эталоном антиоксидантного действия, проявляет гепатопротективный эффект, связывает свободные радикалы и токсические вещества в ткани печени, обладает антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью, способствует восстановлению клеток печени [27].

Защитное действие витамина Е в сочетании с ЭФЛ в отношении печени обусловлено взаимодействием с транспортными системами гепатоцита и предотвращением попадания токсических веществ, в том числе метаболитов алкоголя, внутрь клетки. Наряду с этим оба действующих вещества усиливают процессы детоксикации. Антиоксидантный эффект витамина Е и ЭФЛ связан с нейтрализацией свободных радикалов в печени, уменьшением перекисного окисления липидов и торможением разрушения гепатоцитов [28, 29].

L-карнитин является липотропным веществом, при недостатке которого обмен пищевых жиров замедляется, а избыток свободных жирных кислот депонируется в виде жировых включений в клетки печени. Добавка L-карнитина к препаратам, содержащим фосфолипиды, улучшает эффективность собственно ЭФЛ и их интеграцию в мембраны гепатоцитов [30].

Существует интересный опыт применения средства Гепагард Актив у 25 лиц в Санкт-Петербурге (В.Г.Радченко, П.В.Селиверстов, кафедра внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России). Исследование, проводимое в течение 3 мес, продемонстрировало безопасность БАД, нормализацию липидного спектра, и как следствие снижение избыточной массы тела и повышение качества жизни пациентов на фоне применения [31].

Выводы

В настоящее время распространенность ЖБП и метаболических нарушений оценивается как высокая с тенденцией к дальнейшему росту. Необходимой является оценка степени жирового повреждения печени в группах риска, а также у пациентов с избыточной массой тела, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, СД, АГ, патологией щитовидной железы.

В лечении НАЖБП представляется целесообразным использование фиксированной комбинации ЭФЛ, витамина Е и L-карнитина (состав Гепагард Актив), обладающих как мембранопротективным, антиоксидантным, так и липотропным действием в профилактике прогрессирования метаболических нарушений.

При метаболических нарушениях также представляется целесообразным использование комбинации состава из ЭФЛ, L-карнитина и витамина Е для коррекции и предотвращения прогрессирования цитолитических процессов и снижения оксидативного стресса, в том числе для восстановления обмена жиров в печени при МС.

Литература

1. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S et al. Obesity-Associated Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 11 (1): 74.
2. Loos RJF, Savage DB. Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2009; 52: 1000–2.
3. Цуканов В, Тонких Ю, Каспаров Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач*. 2010; 9.
4. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol* 2009; 8 (1): 4–8.
5. Драткина О, Смирин В, Ивашкин В. Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач*. 2010; 7: 7.
6. Targher G, Bertolini L, Pandolfi R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1212–8.
7. Mali H, Geros G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360–9.
8. Targher G, Day PD, Bonora EN. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Engl J Med* 2010; 363: 1341–50.
9. Вялов С.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: жировая печень и атеросклероз. *Cons. Med. Кардиология* (Прил.). 2012; 14 (5): 41–5.
10. Ong JP, Elariny H, Collantes R et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005; 15 (3): 310–5.
11. Parsons CJ, Takasbima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (1): 79–84.
12. Wang H, Liu J. Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases. *BMJ Open* 2013; 3 (3).
13. Mouralidarane A, Lin C, Suleyman N et al. Practical management of the increasing burden of non-alcoholic fatty liver disease. *Frontline Gastroenterol* 2010; 1: 149–55.
14. Cbalasani N, Younossi Z. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by AGA, AASLD, ACG. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592–609.
15. Стандарт медицинской помощи больным хроническим активным гепатитом, неклассифицированным в других рубриках. Приказ Минздрава России №123, 2006.

16. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2011; 1: 34–7.
17. Ильченко ЛЮ. Применение эссенциальных фосфолипидов при лечении хронических гепатитов различной этиологии. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2008; 2: 18–22.
18. Gundermann KJ, Kuenker A et al. Activity of essential phospholipids (EPL) form soybean in liver disease. *Pharmacol Report* 2011; 63: 643–59.
19. Chen SH, He F, Zbou HL et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis* 2011; 12: 125–30.
20. Шульпекова Ю.О. Таргетная терапия заболеваний печени. *Справ. поликлин. врача*. 2009; 5.
21. Вялов С.С. Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 5: 82.
22. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 262–5.
23. Bugianesi E, Marchesini G. Adiponectin isoforms, insulin resistance and liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (1): 73–7.
24. Ratzliff V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (4): 667–88.
25. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Liu* 2000; 15: 277–8.
26. Вялов С.С. Стеатогепатиты и НАЖБП: тактика лечения на поликлиническом этапе. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012; 1: 100–5.
27. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305 (16): 1659–68.
28. Вялов С.С. Комбинированная терапия НАЖБП: суммация гепатопротективного эффекта. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 5: 83.
29. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени. *Кардиосоматика*. 2011; 2 (3): 67–73.
30. Суслина ЗА, Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2003; 3: 32–5.
31. Радченко ВГ, Селиверстов П.В. Опыт применения биологически активной добавки к пище «Гепатагид Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Научно-исследовательская статья (отчет)*. СПб, 2014.

Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома

Л.Б.Лазебник, Ю.В.Конев

Кафедра терапии, гериатрии и профилактики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Смерть человека начинается с его кишки.
Гиппократ

Новое понимание роли кишечной микробиоты, формируемое в последнее время, в осуществлении регуляции иммунной системы может сыграть ключевую роль в решении некоторых из наиболее серьезных проблем со здоровьем, с которыми сталкиваются люди во всем современном мире. Аутоиммунные болезни, проявления клинической депрессии, преждевременного старения и, конечно же, ожирение в действительности могут быть связаны с иммунной дисфункцией, которая очень часто начинается с несостоятельности кишечной микрофлоры человека. На интенсивность данного процесса оказывают влияние как состояние микробиоценозов (плотность микробных популяций, скорость их размножения), так и уровень естественной резистентности организма хозяина, а также до-

полнительные факторы, влияющие на микробные сообщества (прежде всего антимикробная и иммуномодулирующая терапия) [1, 2].

Функции микробиоты

Микрофлора кишечника защищает человека от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавляет рост уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и участки связывания, а также выработку определенных ингибирующих рост патогенов субстанций. Кроме того, бактерии участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов.

Одна из основных функций микробиоты – иммунотропная, заключающаяся в стимуляции синтеза имму-

ноглобулинов (Ig), потенцировании механизмов неспецифической резистентности, системного и местного иммунитета, пропердина, комплемента, лизоцима, а также в стимуляции созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров и лимфоидного аппарата кишечника.

Микробиота активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма, что подтверждается в опытах на безмикробных животных.

Основные направления деятельности индигенной (нормальной) микрофлоры в обеспечении нормального иммунного ответа: изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза; снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике; снижение интестинальной проницаемости; направление антигена к пейеровым бляшкам. Эти же эффекты реализуются пробиотическими препаратами.

В кишечнике бактерии являются важнейшей составной частью биоценоза: гликокаликс – слизь – IgA – нормофлора.

Биопленка покрывает слизистую кишечника изнутри, занимает все выпуклости, образуемые энтероцитами, и защищает слизистую оболочку от дегидратации, физической и химической агрессии, а также от атак микроорганизмов, бактериальных токсинов, паразитов.

На фоне снижения содержания бифидо- и лактобактерий повышаются проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и дефицит секреторного IgA. В свою очередь дефицит секреторного IgA может приводить к развитию заболеваний кишечника и к частым синубронхиальным инфекциям, а в конечном итоге – к предрасположенности к атопии и прогрессированию аутоиммунного компонента заболеваний.

В проведенном японскими исследователями исследовании, опубликованном в издании «Nature» от 26 июня 2013 г., была показана четкая корреляция между определенным типом кишечных бактерий, ожирением и раком печени на модели мышей. Метаболит, производимый кишечными бактериями, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что приводит к повреждению ДНК [3].

Кишечная микробиота худых и полных имеет значительные отличия по составу, что было продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических наблюдениях за людьми.

Когортное исследование пар близнецов, проведенное в США, показало, что филогенетический состав микрофлоры кишечника и экспрессия микробных генов, вовлеченных в разные метаболические процессы, отличаются у стройных и страдающих ожирением пар [4].

Микробиота слепой кишки мышей с ожирением, изученная с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) по последовательности генов 16S рРНК, отличалась от особей с нормальной массой тела, несмотря на одинаковое питание. У ожиревших мышей было на 50% снижено количество *Bacteroidetes* при соответственно более высоком количестве *Firmicutes*. При этом количество отдельных представителей данных классов внутри групп животных существенно не отличалось [5].

Серийный мониторинг состояния фекальной микробиоты у 12 пациентов с ожирением на фоне диетической программы, направленной на похудение, был проведен в течение года R.Ley и соавт. [6]. Диета предусматривала снижение содержания полисахаридов и мукополисахаридов. *Bifidobacterium longum* обладает в основном негативной регуляцией: 62 из 83 ее регуляторов транскрипции репрессивны.

Таким образом, в последние годы доказано: развитие ожирения связано с изменением кишечного биоцено-

за, что подтверждено результатами молекулярно-генетических исследований. Эксперименты по колонизации животных-гнотобионтов позволили раскрыть некоторые механизмы, в результате которых становится очевидным, что кишечная микробиота может способствовать развитию ожирения и участвует в инициации большинства неинфекционных и инфекционных заболеваний. Доказано участие микробиоты в энергетическом обмене и переваривании полисахаридов, активации ряда ферментов, способствующих липогенезу и отложению жира в адипоцитах, регуляции уровня гастроинтестинальных гормонов и лептина. Кроме этого, ожирение сопровождается хроническим воспалением слабой степени, которое обусловлено повышенной проницаемостью кишечного барьера и активацией отдельными компонентами микробных клеток и их метаболитами иммунной системы. Инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром (МС) тесно связаны с этим механизмом. Ранние этапы становления кишечной микробиоты имеют значение в профилактике ожирения, поскольку способствуют формированию иммунологической толерантности, которая прежде всего обусловлена бифидобактериями младенческих штаммов. Понимание этих механизмов открывают перспективы для ранней профилактики ожирения.

Известно, что с самого рождения наша кишечная микробиота представляет собой сугубо личную структуру – например, такую как дактилоскопический отпечаток.

Сам процесс становления и развития нормальной микрофлоры в раннем возрасте может устоять в профилактике ожирения. Первичная колонизация желудочно-кишечного тракта новорожденного происходит при прохождении через родовые пути матери. После рождения ребенок подвергается воздействию множества микробов окружающей среды, получаемых из внешней среды, – в том числе, например, с женским молоком. Поэтому в первые дни в кишечнике новорожденных доминируют аэробные протеобактерии. Данные свидетельствуют, что у этих микроорганизмов имеется провоспалительный потенциал – колонизация ими сопровождается развитием слабого воспаления в кишечнике ребенка. Под влиянием грудного вскармливания и содержащихся в молоке микробов, прежде всего бифидобактерий младенческих штаммов, уже к 5–10-му дню доминирующими представителями кишечной микробиоты новорожденного становятся бифидобактерии. Они составляют от 60 до 91% микробиоты детей на грудном вскармливании и около 50% – на искусственном [7]. Их уникальные свойства способствуют формированию иммунологической толерантности, снижению активности воспаления, укреплению кишечного защитного барьера. В отличие от детей на грудном вскармливании кишечная микробиота детей на искусственном вскармливании более вариабельна, у них более длительно персистируют энтеробактерии и энтерококки. После введения прикорма состав кишечной микробиоты постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа. Возрастает количество облигатных анаэробов, в частности бактериоидов.

Симбиотные взаимоотношения бифидобактерий и бактериоидов позволяют взаимовыгодно сосуществовать бактериям основных классов без образования избыточной энергии, в то же время сохраняя необходимый толерогенный потенциал, свойственный бифидобактериям. Это предотвращает развитие и поддержание хронического воспаления и эндотоксемии, играющих важную роль в развитии ИР и МС. Недостаток бифидобактерий, сложившийся на самых ранних этапах формирования кишечной микробиоты, может оказы-

вать влияние на метаболические и иммунологические процессы, способствуя формированию ожирения.

Ранее мы уже показали, насколько отличается кишечная флора у тучных и худых людей.

Недавнее исследование A.Schwartz и соавт. [8] микробиоты 98 человек по данным ПЦР в реальном времени выявило скорее тенденцию к увеличению *Bacteroidetes* у людей с избыточной массой тела и снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* с 3,3 у стройных против 1,2 у тучных. При этом отмечено снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter*) с 8,0 до 6,2 и бифидобактерий (с 8,7 до 8,3).

Это означает, что значение отдельных штаммов не столь велико – основную роль играет бактериальный симбиоз.

Конечным результатом измененных биоценозов при избыточной массе тела и ожирении становится увеличение извлечения энергии из пищи. Это исследование показало, что общий уровень короткоцепочечных жирных кислот возрастает с 84,6 ммоль/л в норме до 103,9 ммоль/л при ожирении; меняется соотношение короткоцепочечных жирных кислот с относительным увеличением доли пропионата (на 41%) и значительно меньшим нарастанием ацетата (18%). Известно, что ацетат является основным продуктом метаболизма и может отражать качественное изменение микробного сообщества с относительным снижением количества бифидобактерий.

В последнее время на роль главного борца с ожирением среди кишечных микроорганизмов предлагают бактерии рода *Akkermansia muciniphila*.

В норме на них приходится 3–5% микрофлоры. Они уже были использованы для лечения ожирения и диабета типа 2 у животных, в частности у мышей. Бактерии провоцировали увеличение толщины слизистого барьера в кишечнике – этот барьер не дает некоторым веществам всасываться в кровь. Также они изменяли химические сигналы (например, эндоканнабиноидной системы), поступающие от пищеварительного тракта. В итоге замедлялось усвоение жира, подключались другие пути его трансформации в организме [9].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Комментарий Европейского общества атеросклероза в издании «New England Journal of Medicine» к статье от мая 2013 г. «Кишечные бактерии: экологический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» [10] звучит следующим образом: «Хроническое воспаление, связанное с большинством болезней, которые убивают людей в развитых странах мира сегодня – заболевания сердца, рак, диабет – может начаться с неблагополучия кишечной микрофлоры».

Значительная часть патофизиологических воспалительных реакций инициируется липополисахаридным комплексом грамотрицательных бактерий – эндотоксином. Затем происходит связывание эндотоксина с плазменным белком – липополисахаридсвязывающим белком (LBP), который обладает высоким аффинитетом к липиду А и опосредует взаимодействие эндотоксина с мембраносвязывающим рецептором CD14 и толл-подобным рецептором TLR4 на клетках моноцитарно-макрофагального ряда и потенцирует выработку этими клетками провоспалительных цитокинов. Известно 11 типов TLR, каждый из которых распознает определенный микробный паттерн. TLR4 распознают липополисахариды (ЛПС), наиболее свойственные аэробным грамотрицательным бактериям, другие TLR активируются микробными липопротеинами, флагеллинами, РНК, ДНК. Метаболические и иммунные процессы также взаимосвязаны.

Имеется достаточно четко выраженная специфичность реакций TLR с разными структурами. Так, TLR4 играет важную роль в ответе клеток макроорганизма на ЛПС грамотрицательных бактерий. Кроме того, он распознает белок теплового шока р60, пептиды фибронектина и некоторые другие компоненты. TLR2 образует димеры с TLR1 и TLR6 и распознает пептидогликан грамположительных бактерий, липотейхоевую кислоту, зимозан, диацетилглицерилфосфатид, белок теплового шока р70 и другие структуры. TLR5 связывает флагеллины грамположительных и грамотрицательных бактерий. Рецепторы TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают бактериальную и вирусную ДНК, вирусную двунитевую РНК и некоторые метилированные дезоксирибонуклеотидные последовательности.

Такая специфичность реакций TLR позволила разделить их функции и роль в патогенезе некоторых патологических процессов. Так, при мутации в гене *tlr4*, который кодирует синтез рецептора TLR4, отменяется ответ на ЛПС, резко возрастает чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда. При этом наблюдается также снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек на стенках сосудов и прогрессирование атеросклероза. Следовательно, получены доказательства важной роли TLR4 в патогенезе атеросклероза, а также значимости ЛПС – одного из основных лигандов TLR4 – как причинного фактора, запускающего реакции, способные в конечном итоге вызвать формирование атеросклеротических поражений сосудистой стенки [11, 12].

LBP имеет массу около 60 kDa и связывает липиды/фосфолипиды, а также протеины с довольно широкой специфичностью. Его первичную ролью в отношении эндотоксина, как полагают, является связывание мономеров эндотоксина от бактериальной мембраны или от скопления циркулирующего эндотоксина с последующим взаимодействием с TLR4 и CD14, которое приводит к целевой клеточной активации.

Во многих исследованиях показано, что эндотелиальные клетки испытывают недостаток в mCD14 и отвечают на эндотоксин прежде всего через растворимую форму этого рецептора – sCD14 [13–15].

Таким образом, к гуморальным, неспецифическим механизмам индукции антиэндотоксинового иммунитета можно отнести TLR4 и sCD14.

При ожирении в сыворотке крови повышен уровень свободных жирных кислот (СЖК), которые активируют провоспалительный ответ [16]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как СЖК активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях. H.Shi и соавт. [17] обнаружили, что СЖК активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть ожирение вызывает повышение СЖК, а они в свою очередь активируют TLR4 и индуцируют метаболическое воспаление.

Известно, что мыши с дефектом TLR4 устойчивы к развитию хронического воспаления и ИР, несмотря на употребление большого количества жиров, что подтверждает важную роль ЛПС и грамотрицательной микрофлоры в генезе МС.

В последних исследованиях доказано, что TLR4 участвует в развитии стресса эндоплазматического ретикулума, лежащего в основе большинства патологических процессов [18].

Мыши с генетически детерминированным дефектом TLR5 (распознающим флагеллины), напротив, страдают гиперфагией и развивают МС [19]. Это сочетается с

изменением характера кишечной микрофлоры, а трансплантация этой флоры от TLR5-дефицитных мышей к обычным гнотобионтам способствует развитию у них ожирения и ИР. Эти данные подтверждают возможность влияния иммунной системы на метаболизм через микробиоту.

Ожирение сопровождается повышением уровня маркеров воспаления в жировой ткани и повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-17, интерферона γ (ИФН- γ).

В отличие от ожиревших особей в жировой ткани тощих мышей обнаруживаются лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления [20]. Животные, дефицитные по СС-хемокиновому рецептору 2 (Ccr2), с ожирением, индуцированным потреблением высококалорийной, богатой жирами пищи, не развивают выраженной макрофагальной инфильтрации жировой ткани и при этом имеют лучшую толерантность к глюкозе, чем мыши с ожирением из группы контроля [21]. Блокада ФНО- α или расщепление Treg-клеток, используя анти-CD3 моноклональные антитела, предотвращает развитие ассоциированной с ожирением ИР у мышей с ожирением, индуцированным диетой.

Если учесть, что хроническое системное воспаление, лежащее в основе МС, реализуется микробиотой посредством разных механизмов и, в частности, через систему образсознающих эпителиальных рецепторов (TLR), то становится понятным ее постоянное взаимодействие с иммунной системой кишечника.

Неудивительно, что гнотобионты имеют более низкий уровень провоспалительных цитокинов в крови и низкую инфильтрацию жировой ткани макрофагами, а также лучшую толерантность к глюкозе [22].

В настоящее время известно существование двух механизмов поступления эндотоксина из кишечника в кровь: а) интрацеллюлярно – в составе хиломикрон; б) парацеллюлярно – через межклеточные промежутки. Оба эти механизма отнюдь не исключают друг друга и могут сосуществовать. Всасывание хиломикрон усиливается при стимуляции жирных кислот, уровень которых повышен при ожирении и употреблении избыточного количества жиров [23].

Парацеллюлярный транспорт ЛПС усиливается при хроническом воспалении и нарушении защитного кишечного барьера. Снижение электрического сопротивления кишечного эпителия и уровня белков, обеспечивающих плотность межклеточных соединений (окклюдина и зонулина 1), наблюдается у мышей с генетически детерминированным ожирением [24]. Это коррелирует с уровнем эндотоксемии. Назначение антибиотиков и пребиотиков приводило к улучшению показателей проницаемости кишечного эпителия, снижению уровня ЛПС, провоспалительных цитокинов в крови и признаков стеатогепатита у экспериментальных животных [25].

После высвобождения ЛПС связывается с сывороточными белками и образует комплекс «ЛПС-протеин» LPB, конъюгирующий со всеми доступными клеточными рецепторами CD14, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ), эндотелиоцитов, активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции – комплемента, вазоактивных медиаторов, метаболитов арахидоновой кислоты, адгезинов, кининов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, эндотелинов, факторов коагуляции, активных кислородных радикалов и оксида азота (NO).

Этот медиатор наделен главными патологическими полномочиями при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях. Синтезированный

NO оказывает как аутокринное, так и паракринное действие, т.е. влияет на метаболические процессы как в самих клетках, так и в расположенных по соседству. Клеточными мишенями NO являются железосодержащие ферменты и белки (гуанилатциклаза, NO-синтаза, митохондриальные дыхательные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК); белковые SH-группы и др. Связываясь с кислородом, NO образует чрезвычайно токсичные соединения – пероксинитриты. Образование NO и L-цитрулина катализируется ферментом синтетазой (NOS) из L-аргинина. Известны три типа NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). В физиологических условиях синтез NO обеспечивают синтетазы nNOS и eNOS, а синтез iNOS увеличивается только в ответ на действие патогенных стимулов: экспрессию гена iNOS индуцируют ИЛ-1, ИФН- γ , ФНО- α и эндотоксин грамотрицательных бактерий.

В физиологических условиях эти механизмы с участием NO используются макрофагами для уничтожения опухолевых клеток, которые не только сами производят NO, но и секретируют ФНО- α , индуцируя тем самым синтез в них iNOS. Помимо проапоптотической роли, активация iNOS важна для поддержания иммунитета при остром и хроническом воспалении.

Хроническое воспаление и ИР

Расширяются наши знания о том, что хроническое воспаление низкой степени активности является основной причиной развития ИР. P.Cani и соавт. [26, 27] выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС грамотрицательных кишечных бактерий действуют как триггеры этого воспаления, способствуя развитию МС на фоне богатой жирами «западной» диеты. В серии экспериментов на мышах, получавших богатую жирами пищу, эти авторы показали:

- 1) жирная пища усиливает эндотоксемию и определяет, какая микробная популяция будет доминировать в кишечнике, при этом отмечается повышение соотношения грамотрицательных к грамположительным микробам;
- 2) подкожное введение ЛПС в течение 4 нед повышает уровень инсулина и глюкозы в крови аналогично таковым при употреблении жирной пищи, т.е. также индуцирует развитие ожирения, ИР и сахарного диабета типа 2;
- 3) уровень ЛПС в крови коррелирует с уровнем инфильтрации жировой ткани макрофагами и инсулинемией.

Ограничение патологического действия NO и его инактивация осуществляются с помощью супероксид-радикала O_2^- , увеличение продукции которого в кровеносной системе фагоцитирующими или эндотелиальными клетками в то же время провоцирует спазм и является основой развития последующей эндотелиальной дисфункции. Аналогичным действием обладают окисленные и гликозилированные формы липопропротеидов низкой плотности, они ингибируют eNOS в макрофагах и эндотелиоцитах [28].

Однако механизмы повреждающего действия эндотоксина на клетки эндотелия ясны недостаточно. Конечно, это действие опосредуется через ПЯЛ. В настоящее время известно несколько видов взаимодействия ЛПС с ПЯЛ и макрофагами: а) ЛПС связывается с рецепторным белком CD18, причем такое связывание не является необходимым для активации лейкоцитов; б) ЛПС связывается сначала с белком LBP плазмы, а затем в комплексе с этим белком реагирует с рецептором CD14, что ведет к активации лейкоцитов; в) неспецифическое взаимодействие ЛПС с мембранами клеток. К этому следует добавить также описанное Fc-зависимое связывание ЛПС клетками, армиро-

ванными антиэндотоксиновыми антителами. Вклад этих видов связывания в проективную и патогенетическую роли гранулоцитов еще не изучен. По-видимому, исход взаимодействия ЛПС с лейкоцитами и свойства ПЯЛ, индуцированные ЛПС, зависят от концентрации эндотоксина: при относительно низких концентрациях имеет место активация и положительный (физиологический) эффект, при высоких концентрациях – гиперактивация, перегрузка лейкоцитов эндотоксином и патологический эффект (развитие поражения органов и систем). При гиперактивации лейкоцитов и их разрушении в окружающую среду выбрасывается много ферментов, в частности эластазы и другие лизосомальные ферменты, которые могут оказывать повреждающее действие на клетки эндотелия [29].

К гуморальным механизмам деактивации эндотоксина можно отнести естественные антиэндотоксиновые антитела. Известно, что важную роль в клиренсе ЛПС как непосредственно в слизистых, так и в кровотоке играют антиэндотоксиновые антитела. Более того, антитела к консервативным частям молекулы эндотоксина можно рассматривать как универсальный интегральный маркер, одновременно отражающий реакцию организма на поступление ЛПС и характеризующий врожденный и приобретенный иммунитет к грамотрицательным микроорганизмам.

Проведенные нами исследования позволили установить тот факт, что в крови лиц старших возрастных групп содержатся достаточно высокие титры антигликолипидных антител. Тот факт, что с увеличением возраста титр антител практически не изменялся, позволяет утверждать, что в инволюционном возрасте сохраняется синтез собственных антител к эндотоксину, что также косвенно подтверждает универсальное действие эндотоксина на организм человека [30].

Кроме этого, у пожилых с явлениями атеросклероза нами был обнаружен феномен ослабленности гранулоцитарного звена антиэндотоксиновой защиты. При исследовании в мазках крови с помощью ЛПС-теста выявлено практически полное отсутствие не только резервов связывания эндотоксина гранулоцитами, но и также недостаточное значение или полное отсутствие ЛПС-позитивных лейкоцитов в крови. Связывание эндотоксина гранулоцитами является очень важным звеном антиэндотоксиновой защиты и ЛПС-элиминирующей функции. Кроме того, акцепция эндотоксина гранулоцитами обуславливает активацию антимикробного потенциала этих клеток и является важным звеном общей антибактериальной резистентности организма в целом. Снижение нативных ЛПС-позитивных полиморфно-ядерных нейтрофил (ПЯЛ) в системном кровотоке лиц старших возрастных групп, по-видимому, является следствием определенной возрастной неполноценности этой популяции клеток, которые, как известно, выполняют функции первого антибактериального барьера. Наверное, именно этим обстоятельством объясняется подверженность организма лиц старших возрастных групп неблагоприятному течению осложнений атеросклероза, в особенности бактериальных инфекций [31].

Используя костномозговые химеры, M.Saberi и соавт. [32] показали, что активация TLR4 необходима для привлечения макрофагов в жировую ткань и развития ИР. Воспаление способствует развитию ИР за счет фосфорилирования инсулинорецептора 1 при активации посредством ФНО- α протеинкиназы JNK1 и, возможно, I κ B-киназы- β (IKK- β), протеинкиназы-C и mTOR. Прерывание в эксперименте сигнального пути с участием JNK1 и нуклеинового фактора κ B (NF- κ B) предотвращает развитие ИР [33].

Но это не исключает возможности существования других сигнальных механизмов. Другие провоспалительные молекулы микробного происхождения, например пептидогликаны, липопротеины или флагеллины, могут связываться с другими распознающими рецепторами. Так, недавно было продемонстрировано значение пептидогликанов кишечной микрофлоры и распознающих их NOD₁-рецепторов в активации нейтрофилов, что не исключает их участия в развитии ИР. Эти данные подтверждают, что кишечная микрофлора в зависимости от состава может либо способствовать, либо препятствовать воспалительному иммунному ответу, который в свою очередь инициирует метаболические дисфункции.

Снижение ЛПС-позитивных гранулоцитов, описанное нами около 20 лет назад, в общем кровотоке лиц старших возрастных групп при наличии достаточно высоких титров антигликолипидных антител свидетельствует, на наш взгляд, и о некоторой неспособности ПЯЛ у лиц старшего и пожилого возраста к Fc-связыванию вообще (т.е. и иных антигенов), что, безусловно, свидетельствует об определенной возрастной «дефектности» системы ПЯЛ у лиц инволюционного периода [34].

Под действием избытка эндотоксина в лейкоцитах активируются и ферменты перекисного окисления липидов, конечные продукты которого также могут вызывать повреждение эндотелия.

В действие эндотоксина на эндотелий может вовлекаться также система комплемента, которая активируется эндотоксином. В частности, с ЛПС взаимодействует фракция комплемента C5a.

Наконец, возможен еще один механизм действия эндотоксина на эндотелий. На поверхности клеток эндотелия находится фибронектин, который играет важную роль во взаимодействии «клетка–клетка» и в прикреплении клетки к подслою. Фибронектин плазмы антигенно идентичен фибронектину на поверхности клеток и также участвует в прикреплении клеток друг к другу и к базальной мембране. При эндотоксинемии фибронектин плазмы может разрушаться лейкоцитарными протеазами и расходоваться в качестве опсонина, что может приводить к его вымыванию с поверхности клеток эндотелия и их слущиванию. После введения эндотоксина клетки эндотелия обнаруживаются в кровотоке у 88% подопытных животных, тогда как до введения эндотоксина они обнаруживались лишь у 12% здоровых животных [35].

Таким образом, ожирение сопровождается не просто отложением жира, но и слабо выраженным хроническим воспалением и развитием ИР. Эта триада, возможно, может быть откорректирована через воздействие на кишечную микробиоту. Как известно, существует два основных способа коррекции микробиоты: применение про- и пребиотиков. Переосмысливание значения нашей микробиоты для жизни может привести к формированию новых представлений и использованию в качестве лекарственных средств пре- и пробиотиков.

Хотя еще более 100 лет назад в вышедшей в 1907 г. книге «Этюды оптимизма» (за год до получения вместе с Паулем Эрлихом в 1908 г. Нобелевской премии, присужденной за исследование фагоцитоза) заместитель директора Института Луи Пастера в Париже изгнанный из России русский исследователь Илья Ильич Мечников предположил, что преждевременное и болезненное старение человека зависит от отравления тканей ядами, вырабатываемыми преимущественно некоторыми кишечными микробами. Все, что препятствует кишечному гниению, в частности болгарская палочка (*Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus*), должно улучшить здоровье и отдалить старость [36].

Мы более 20 лет говорим, что здравоохранение будущего (а может быть, было бы правомочнее его назвать

здоровоохранением) скорее всего будет включать в себя персонализированную диагностику микробиоты человека для определения состава пребиотиков или пробиотиков, необходимых для обеспечения баланса макро- и микроорганизмов [37, 38].

Хроническое воспаление лежит в основе большинства патофизиологических реакций, инициирующих развитие и способствующих хронизации болезней.

Некоторые молекулярно-клеточные механизмы, связанные с каскадом реакций, инициированных эндотоксинами грамотрицательных или грамположительных бактерий и представляющие собой систему врожденной антимикробной резистентности организма млекопитающих, составляют важное звено патогенеза значительной части неинфекционных заболеваний, в том числе и МС.

Литература

1. Simren M, Dore J. Gut Microbiota for Health – Current Insights and Understanding. *Eur Gastroenterol Hepatol Rev* 2012.
2. Dore J, Simren M, Buttle L, Guarner F. Hot topics in gut microbiota. *United Eur Gastroenterol J* 2013; 1 (5): 311–3.
3. Hutchinson L. Liver cancer: Gut microbiota feeds obesity-induced liver cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (8): 428.
4. Muegge B. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970–4.
5. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh PJ et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102 (31): 11070–5.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444 (7122): 1022–3.
7. Donovan SM. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? *J Ped Gastroenterol Nutr* 2011; 52 (6): 648–50.
8. Schwiertz A, Taras D, Schaefer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18 (1): 190–5.
9. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (22): 9066–71.
10. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2013; 229 (2): 440–2.
11. Akira S, Sato S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms. *Review. Scand J Infect Dis* 2003; 35 (9): 555–62.
12. Fraunberger P, Gröne E, Gröne HJ, Walli AK. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol. *Shock* 2009; 32 (2): 159–63.
13. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Микробный фактор и toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 6: 107–12.
14. Satoh M, Shimoda Y, Akatsu T et al. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Eur Soc Cardiol* 2006; 8: 810–5.
15. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека. *Журн. микробиологии*. 2002; 2: 83–9.
16. Reinhardt C, Reigstad CS, Backhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 249–56.

17. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015–25.
18. Pierre N, Deldicque L, Barbé C et al. Toll-like receptor 4 knockout mice are protected against endoplasmic reticulum stress induced by a high-fat diet. *PLoS One* 2013; 31 (8): 5.
19. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010; 268: 320–8.
20. Feuerer M. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Med* 2009; 15: 930–9.
21. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 415–45.
22. Reigstad CS, Lunden GO, Felin J, Backhed F. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS One* 2009; 4: 5842.
23. Ghosbal S, Witta J, Zhong J et al. Chblomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009; 50: 90–7.
24. Brun P, Castagliolo I, Leo VD et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518–25.
25. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091–103.
26. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013; doi:pii: S1471-4892(13)00168-9.
27. Cani PD. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome. *Brief Funct Genomics* 2013; 12 (4): 381–7; doi: 10.1093/bfpg/elt014. Epub 2013 Apr 24.
28. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nature Immunol* 2004; 5 (10): 975–9.
29. Бондаренко В.М., Пинцбург А.Л., Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2011; 1: 7–12.
30. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессах инволюции. *Клин. геронтология*. 2009; 1 (15): 39–46.
31. Конев Ю.В. Эндотоксин (ЛПС) и атеросклероз. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 11: 24–32.
32. Saberi M, Woods NB, de Luca C et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. *Cell Metab* 2009; 10: 419–29.
33. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010; 268: 320–8.
34. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК Scientific Press, 2003.
35. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Пермяков Н.К., Конев Ю.В. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия. *Арх. патологии*. 1996; 2 (58): 41–7.
36. О диетическом значении «кислого молока» проф. Мечникова. *Клиническая наблюдения из СПб морского госпиталя доктора Г.А.Макарова. Издание К.Л.Рижккера Невский пр. 14. 1907 г.*
37. Конев Ю.В. Эндотоксин и метаболический синдром. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; 11: 26–34.
38. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014; 5: 4–10.



Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции

Г.Г.Варванина, Л.В.Винокурова, М.А.Агафонов, Е.В.Ткаченко, Е.А.Дубцова
ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы

Одним из наиболее многофункциональных органов пищеварительной системы является поджелудочная железа (ПЖ). ПЖ является чрезвычайно сложноорганизованной и функционирующей железой. Секреторная активность ПЖ играет важную роль в пищеварении и гомеостазе глюкозы [1–3]. Эти процессы регулируются множеством нервных и гормональных сигнальных путей, которые модулируют не только секрецию, но и клеточную целостность железы [1, 4, 5].

Железистые клетки ПЖ собраны в дольки, из которых выходят разветвления выводного протока. Основа дольки – экзокринная ткань, представленная ацинарными клетками. В дольке помимо ацинусов обнаружены островки, содержащие эндокринные клетки, отделенные от ацинусов соединительной тканью, – так называемые островки Лангерганса. Кровеносная система ПЖ устроена таким образом, что кровь из островков омывает ацинарные клетки, что позволяет эндокринной паренхиме железы локально влиять на экзокринные клетки.

Экзокринная (внешнесекреторная, или экскреторная) функция ПЖ заключается в секреции в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока, содержащего набор ферментов, гидролизующих все основные группы пищевых сложных молекул. Наиболее активными являются липаза, α -амилаза, трипсин и химо-трипсин [2].

Панкреатические островки эндокринной части ПЖ диаметром около 0,3 мм имеют преимущественно округлую форму, количество островков нарастает от головки к хвосту, общее их число составляет приблизительно 1 млн. С помощью гистохимических методов исследования и электронной микроскопии выделены эндокриноциты, продуцирующие гормоны: α -клетки (10–30%) вырабатывают глюкагон, β -клетки (60–80%) – инсулин, δ - и δ_1 -клетки (5–10%) – соматостатин и вазоинтестинальный пептид, PP-клетки (2–5%) – панкреатический полипептид, энтерохромаффинная клетки – серотонин, G-клетки – гастрин. Появление и исчезновение определенных типов клеток ПЖ связаны с этапами эмбриогенеза и имеют видовую специфичность.

β -Клетки располагаются преимущественно в центральной зоне островка Лангерганса, в то время как α -, δ -, δ_1 - и PP-клетки – по его периферии (последние также между панкреатическими ацинусами и эпителиоцитами протоков). В ПЖ обнаружен также особый тип клеток – ациноостровковые (смешанные, или переходные) клетки, вырабатывающие одновременно гранулы зимогена и гормоны; они располагаются главным образом вблизи панкреатических островков [6].

Как эндокринная, так и экзокринная секреция ПЖ обеспечивается воздействием регуляторных молекул на многочисленные рецепторы, располагающиеся на клеточной поверхности. Взаимодействие между рецептором и его лигандом активирует разные сигнальные пути и приводит к изменению проницаемости ионных каналов, уровня внутриклеточного кальция, активации киназ и регуляции экспрессии генов [1, 2, 7, 8].

Основные биологические свойства гастроинтестинальных гормонов

Для нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) необходимо скоординированное взаимодействие между разными клетками, составляющими его ткани и органы [9]. С помощью межклеточных взаимодействий осуществляется согласованная регуляция метаболизма, дифференцировки, пролиферации и физиологических функций данной системы [10]. Основная роль в обеспечении взаимодействия клеток принадлежит гормонам (так называемым молекулам сигнальной системы, или первичным мессенджерам). Основным источником этих соединений в ЖКТ являются эндокринные клетки слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, ПЖ и толстой кишки [11]. В отличие от клеток эндокринных желез эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя вдоль большей части ЖКТ.

В настоящее время открыто более 30 гормонов и множество биологически активных веществ, что делает ЖКТ крупнейшим эндокринным органом. Секретин, гастрин и холецистокинин (ХЦК) были первыми открытыми гастроинтестинальными гормонами [11]. Эндокринные клетки слизистой оболочки ЖКТ, синтезирующие разные гастроинтестинальные пептиды, локализованы преимущественно вокруг нервных окончаний и сосудов слизистой оболочки, имеют нейроэндокринное происхождение, и это позволяет говорить о нейроэндокринном комплексе [9]. Значительное число пептидов, синтезируемых в нейронах, выступает в качестве нейромодуляторов, т.е. веществ, способных существенно повлиять на характер действия «классических» сигнальных веществ (медиаторов), – таких как ацетилхолин, серотонин и гистамин [9, 12].

ПЖ участвует в переваривании всех основных видов пищевых веществ. Наиболее изученная фаза секреции панкреатического сока – кишечная: она имеет гуморальную природу и зависит от высвобождения двух кишечных гормонов – секретина и ХЦК.

Система регуляции нейроэндокринных биологически активных веществ

Островки Лангерганса являются ключевыми регуляторами гомеостаза глюкозы. Физиологическое значение инсулина заключается в регуляции углеводного обмена и поддержании необходимого уровня глюкозы в крови путем его снижения.

Глюкагон обладает противоположным действием. Его основная физиологическая роль – регуляция уровня глюкозы в крови путем его увеличения.

Соматостатин ингибирует освобождение гастрин, инсулина и глюкагона, секрецию соляной кислоты желудком и поступление ионов кальция в клетки панкреатических островков. Панкреатический полипептид, более 90% которого продуцируется PP-клетками панкреатических островков и экзокринной частью ПЖ, по своему эффекту является антагонистом ХЦК [3, 4, 13, 14].

Секретин

Секретин – пептидный гормон, выделяемый эндокриноцитами слизистой оболочки верхнего отдела

тонкой кишки под действием соляной кислоты желудка, стимулирует секрецию большого количества насыщенного бикарбонатами и содержащего небольшое количество хлоридов и ферментов панкреатического сока. Кроме того, он обеспечивает создание нейтральной среды, что необходимо для активации панкреатических ферментов [15]. Изучение секретина является уникальным как для физиологии, так и для эндокринологии. Он является первым открытым гормоном ЖКТ. Секретин был открыт английскими физиологами Уильямом Бейлиссом и Эрнестом Старлингом в 1902 г.

Секретинпродуцирующие клетки локализованы преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке и носят название S-клеток. Они расположены в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки (и в значительно меньшем количестве в дистальной части тонкой кишки) и секретируют полипептидпросекретин, неактивный предшественник секретина, превращающийся в секретин под действием соляной кислоты желудочного сока [11].

Секретин является важным физиологическим регулятором секреции соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в ПЖ [16]. Связавшись с рецепторами, находящимися преимущественно на мембране клетки и имеющих G-пептидное типичное строение, с током крови секретин достигает ПЖ. Далее он усиливает секрецию воды и электролитов, преимущественно бикарбонатов в ПЖ, обеспечивает соку тягучесть, вязкость и способность нейтрализовать биологические субстраты длительное время.

Основной эффект, вызываемый секретинном, – стимуляция эпителием желчных, панкреатических протоков и бруннеровских желез продукции бикарбонатов и обеспечение таким образом до 80% секреции бикарбонатов в ответ на поступление пищи. Секретин играет ключевую роль в отрицательных и положительных регуляторных механизмах экзокринной секреции ПЖ. Синтез и действие секретина и секретин-релизинг-пептидов являются частично опосредованными через ваго-вагальные механизмы с рефлекторным участием афферентных сенсорных нейронов в проксимальных отделах тонкой кишки и эфферентных холинергических нейронов в ПЖ. Кроме ацетилхолина многие нейромедиаторы или нейромодуляторы могут влиять на синтез секретина [15].

Действие секретина тесно связано с системой других гастроинтестинальных гормонов. Например, активность секретина в ПЖ зависит от активности системы инсулина, который также способен подавлять местное высвобождение соматостатина и панкреатического полипептида и таким образом опосредованно влиять на активность секретина по типу так называемой прямой-обратной местной связи. Синтетические препараты секретина используют для исследования экзокринной секреции ПЖ, при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в сочетании с экзокринным тестом функции ПЖ и диагностики синдрома гастриннома Золлингера–Эллисона [1, 15, 17, 18].

Холецистокинин

ХЦК – полипептидный гормон верхнего отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию панкреатического сока, богатого пищеварительными ферментами и обедненного бикарбонатами. Секретин и ХЦК взаимодействуют между собой и усиливают конечный результат, потенцируя влияние друг друга.

ХЦК является наиболее распространенным нейротрансмиттером в центральной и периферической нервной системе. В слизистой оболочке тонкой кишки выявлены три молекулярные формы ХЦК, различающиеся по числу аминокислотных остатков: ХЦК-8, ХЦК-12 и ХЦК-33. На ХЦК-8 приходится 60–70% от общего пула гормона. Имеются данные, свидетельствующие об увеличенной экспрессии предшественника

ХЦК при определенных нейроэндокринных опухолях и саркомах, а также о нарушении секреции ХЦК при целиакии и булимии [13, 14].

ХЦК стимулирует экзокринную секрецию ПЖ посредством активации рецептора к ХЦК-1 [1, 2]. ХЦК связывается с рецепторами, которые экспрессированы на ацинарных клетках ПЖ. Эти рецепторы соединены с гетеротримерными G-белками, такими как G_{α_d} и $G_{\alpha_{12/13}}$ [19], которые активируют фосфолипазу C и небольшие ГТФазы [20, 21]. Действие ХЦК может быть прямым, через рецепторы, или косвенным – через эфферентные волокна блуждающего нерва, присутствующие в ПЖ.

ХЦК выступает медиатором в разнообразных процессах, происходящих в организме, в том числе в пищеварении [22]. Он является регулятором поведенческих физиологических актов, обладает свойствами антидепрессантов, имеет отношение к эмоциям страха и патогенезу шизофрении и влияет на пищевое поведение человека, вызывая чувство сытости, контролируя аппетит. ХЦК тормозит моторику ЖКТ и секрецию кислоты в желудке [12, 14]. Другой важнейшей функцией ХЦК является стимулирование сокращения желчного пузыря. Эта функция гормона позволяет одновременно согласовывать действие желчных кислот с липолитическими ферментами [16]. В органах ЖКТ ХЦК продуцируется I-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Кроме того, ХЦК обнаружен в панкреатических островках и разных кишечных нейронах [11].

В настоящее время появились доказательства того, что ХЦК может непосредственно действовать на нейроны, расположенные в ганглиях блуждающего нерва [23], активировать их и стимулировать экзокринную секрецию ПЖ [24]. P.Phillips и соавт. [25] выявили новый механизм действия ХЦК на ПЖ. Было установлено, что звездчатые клетки ПЖ крыс и людей через рецепторы к ХЦК-1 и ХЦК-2 могут синтезировать и выделять ацетилхолин. В результате серии экспериментов было обнаружено, что в совместной культуре звездчатых и ацинарных клеток ХЦК-8 стимулировал высвобождение ацетилхолина из звездчатых клеток, которое приводило к синтезу амилазы ацинарными клетками. Блокада мускариновых рецепторов на ацинарных клетках предотвращала высвобождение амилазы в смешанной культуре.

Было показано, что экзогенный и эндогенный ХЦК предотвращает повреждение желудка, что позволило предположить, какую именно роль высвобождение играет в защите слизистой желудка [22, 26]. В настоящее время показано, что ХЦК также может оказывать защитное действие на β -клетки ПЖ. Однако точные механизмы этого процесса окончательно не изучены [5, 27].

Показано, что синтез и секреция гастроинтестинальных гормонов может значительно нарушаться при разных заболеваниях ПЖ, и особенно при осложненном течении [28].

Гастрин

Гастрин – это гормон, вырабатываемый в первую очередь G-клетками в желудке, где он функционирует, чтобы стимулировать секрецию кислоты париетальными клетками. Наибольшая концентрация этих клеток находится в области пилорических желез антрального отдела желудка, однако их выявляют в эндокринных клетках дна желудка и верхних отделах тонкой кишки [11].

Показано, что в ПЖ у человека гастрин экспрессируется в эмбриональном периоде в островковых клетках и исчезает после рождения через 3 мес. Появление гастрина в более поздний период связывают с развитием гастринсекретирующих нейроэндокринных опухолей (гастрином), большинство из которых является злокачественными [6, 14].

Гастрин увеличивает секрецию ХЦК, соматостатина и ряда других гастроинтестинальных гормонов, а так-

же секрецию кишечных и панкреатических ферментов [29]. Его основное действие связано с тем, что он создает условия для перехода кислой среды в щелочную по механизму прямой-обратной связи.

Высокий уровень соляной кислоты ингибирует синтез гастринина в желудке. Простагландин Е, эндогенные опиоиды – эндорфин, кальцитонин способны снижать уровень этого гормона. Соматостатин угнетает секрецию гастринина, так же как и других панкреатических и кишечных пептидов [11, 30].

Грелин

Грелин – пептид, который в основном секретируется в клетках слизистой оболочки желудка. Развитие методов молекулярной биологии позволило выявить в островках Лангерганса клетки, способные продуцировать грелин [31].

Биологическая активность грелина связана с приемом пищи – его концентрация увеличивается до приема пищи, а затем быстро падает. Показано, что в дополнение к регулированию потребления пищи грелин модулирует гомеостаз глюкозы [32, 33]. При внутривенном введении производных грелина в разных дозах секреция инсулина снижается, так же как и уровень С-пептида. Механизм снижения грелин-индуцированной секреции инсулина еще не ясен. Однако в экспериментальных условиях выявлено, что грелин действует через разобщение сигнальных AMPK–UCP2 путей [34].

Инкретины

Глюкагон-подобный пептид-1 и глюкозо-инсулино-тропный полипептид относятся к инкретинам. Они контролируют секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина и снижают уровень глюкозы. Действие этих гормонов прекращается путем ферментативного расщепления специфическим ферментом дипептидилпептидазой-4 [3].

При исследовании инкретинов было показано, что эти гормоны увеличивают количество β-клеток, уменьшают массу α-клеток и подавляют секрецию глюкагона. Изучение диабета позволило предположить, что существует взаимосвязь уровня экспрессии и локализации рецепторов к данному пептиду на клетках ПЖ. Однако полученные данные противоречивы, и исследования пока находятся в самом начале [35].

Резюмируя изложенное, необходимо отметить многообразие функций и тесные межорганные взаимосвязи ПЖ, тонкой кишки и центральной нервной системы. Секреция ПЖ контролируется комплексом нервных, паракринных и эндокринных путей, поэтому важно понять, как контролируются и интегрируются эти сигналы в здоровом организме и при патологии, что может быть использовано при разработке новых лекарственных препаратов для лечения таких заболеваний, как панкреатит, диабет, ожирение и их осложнений.

Литература

1. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29 (5): 517–22.
2. Husain S, Thrower E. Molecular and cellular regulation of pancreatic acinar cell function. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 466–71.
3. Lee YS, Jum HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63 (1): 9–19.
4. Malaisse WJ. Paracrine control of glucagon release by somatostatin (Review). *Int J Mol Med* 2014; 33 (3): 491–8.
5. Lavine JA, Raess PW, Stapleton DS et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands β-cell mass by increasing β-cell survival. *Endocrinology* 2010; 151: 3577–88.
6. Suissa Y, Magenbeim J, Stolovich-Rain M et al. Gastrin: a distinct fate of neurogenin 3 positive progenitor cells in the embryonic pancreas. *PLoS One* 2013; 8 (8): e70397.
7. Sancho V, Nuñez-Berenguer B, Jensen RT. The Src-kinase Yes is activated in pancreatic acinar cells by gastrointestinal hormones/ne-

urotransmitters, but not pancreatic growth factors, which stimulate its association with numerous other signaling molecules. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823 (8): 1285–94.

8. Mizuno N, Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. *Neurosignals* 2009; 17: 42–54.

9. Ахмаев ИГ. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. *Клин. медицина*. 1997; 2: 28–30.

10. Пальцев МА, Иванов АА, Северин СЕ. Межклеточные взаимодействия. М., 2003.

11. Уголев АМ, Радбиль ОС. Гормоны пищеварительной системы. М.: Наука, 1995.

12. Ткаченко ЕВ, Варванина ГГ. Гормональная составляющая патогенеза желудочно-кишечных заболеваний. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 2: 27–30.

13. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G183–8.

14. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, Hansen TV. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem* 2007; 7 (12): 1154–65.

15. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas* 2014; 43 (2): 162–82.

16. Mössner J. New advances in cell physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Dig Dis* 2010; 28 (6): 722–8.

17. Iannicelli E, Carbonetti F, Di Pietropaolo M et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography with secretin-stimulation in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm: a paradigmatic case report. *Case Rep Radiol* 2014; 13: 820359.

18. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. Secretin-stimulation test for gastrin release in Zollinger–Ellison syndrome: to do or not to do? *Pancreas* 2013; 42 (6): 903–4.

19. Yule DI, Baker CW, Williams JA. Calcium signaling in rat pancreatic acinar cells: a role for Gaq, Ga11, and Ga14. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 276: G271–9.

20. Mizuno N, Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. *Neurosignals* 2009; 17: 42–54.

21. Williams JA, Chen X, Sabbatini ME. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E405–14.

22. West SD, Mercer DW. Cholecystokinin-induced gastroprotection: a review of current protective mechanisms. *Dig Dis Sci* 2004; 49 (3): 361–9.

23. Mussa BM, Sartor DM, Verberne AJM. Dorsal vagal preganglionic neurons: differential responses to CCK1 and 5-HT3-receptor stimulation. *Auton Neurosci* 2010; 156: 36–43.

24. Ouyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 2004; 127: 957–69.

25. Phillips PA, Yang L, Shulkes A et al. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 17397–402.

26. Abdalla EE. Gastrin, Secretin, GIP and VIP Alter Levels of IL-2 and IFN-gamma in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells under Various Culture Conditions. *Iran J Immunol* 2008; 2: 107–14.

27. Williams JA. Receptor-mediated signal transduction pathways and the regulation of pancreatic acinar cell function. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 573–9.

28. Винокурова ЛВ, Дроздов ВН, Ткаченко ЕВ и др. Этиология и патогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите. *Терапевт. арх.* 2009; 2: 65–71.

29. Asburt HL, Varro A, Dimaline R. Regulation of mammalian gastrin/CCK receptor (CCK2R) expression in vitro and in vivo. *Exp Physiol* 2008; 93 (2): 223–36.

30. Dockray GJ. Clinical endocrinology and metabolism. *Gastrin Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18 (4): 555–68.

31. Wierup N, Sundler F, Heller RS. The islet ghrelin cell. *J Mol Endocrinol* 2013; 52 (1): R35–49.

32. Granata R, Baragli A, Settanni F et al. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J Mol Endocrinol* 2010; 45: 107–18.

33. Tong J, Prigeon RL, Davis HW et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010; 59: 2145–51.

34. Wang Y, Nishi M, Doi A et al. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK–UCP2 pathway in β-cells. *FEBS Lett* 2010; 584: 1503–8.

35. Kamo K, Shinozaki Y, Furukawa K, Sasaki H. Potential correlation between plasma total GIP levels and body mass index in Japanese patients with types 1 or 2 diabetes mellitus. *Endocrin J* 2012; 59 (4): 353–63.

Риск злокачественных новообразований при IgG4-ассоциированной болезни

Ю.А.Кучерявый, И.В.Маев

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Совсем недавно IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ; IgG – иммуноглобулин G) превратилась в самостоятельную нозологическую форму с неизвестной пока этиологией и мультиорганным синхронным или метастатическим вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом. История открытия IgG4-АБ занимает более века и характеризуется рядом важнейших наблюдений и исследований, оценить которые по достоинству мы смогли только спустя десятилетия. Болезнь Микулича, семейный мультифокальный фибросклероз, лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит, аутоиммунный панкреатит (АИП) и многие другие термины, встречающиеся в мировой литературе в течение последнего века, описывали сотни необычных наблюдений, истинной формой которых с позиций современной науки является IgG4-АБ [5].

Как это ни покажется странным, но в открытии IgG4-АБ большая роль отводится поджелудочной железе (ПЖ). От первых теоретических работ конца 1950-х годов, пытавшихся теоретически обосновать аутоиммунные механизмы в патогенезе хронического панкреатита (ХП) [29], до малых серий наблюдений больных с атипичным течением ХП, сопровождающегося гипергаммаглобулинемией, в 1960-х годах [25] крепла гипотеза об аутоиммунном компоненте патогенеза некоторых типов ХП или неоднородности самой нозологической формы ХП [9]. Термин АИП впервые был предложен К.Yoshida и соавт. [31] только в 1995 г. и стал прототипом IgG4-ассоциированного АИП (в дальнейшем – 1-й тип АИП) [5]. Еще 15 лет тому назад имелись только единичные англоязычные публикации на тему АИП. Первая работа обзорного характера в отечественной периодической печати датируется 2004 г. [6], а первые клинические случаи описаны еще позже [2, 8]. Общее количество информативных публикаций в России, посвященных этой проблеме, до сих пор едва превышает десяток [5]. За рубежом, напротив, интерес к АИП с каждым годом возрастал. Динамика роста публикаций до 100 и более статей в год сочеталась как с дискуSSIONными изменениями представлений об АИП, так и с появлением более новых и усовершенствованных алгоритмов диагностики заболевания, в то время как информированность практикующих врачей оставалась (а в России до сих пор остается) низкой [5, 9].

Эпохальное открытие в истории IgG4-АБ принадлежит Н.Наmano и соавт. [12], впервые выявивших увеличение сывороточных концентраций IgG4 у японских пациентов с АИП. Данное открытие вызвало оживленный интерес исследователей со всего мира, что отразилось на растущем числе публикаций о вновь выявляемых случаях АИП, ассоциированных с повышенным серологическим уровнем IgG4, большая часть которых принадлежала перу японских ученых [5]. Систематизация быстро накапливаемых данных, особенно с учетом широкомасштабного применения иммуногистохимических исследований, способствовала четкому формированию представлений о гистологической картине АИП, характеризовавшейся перидуктальной воспалительной инфильтрацией преимуще-

ственно CD4-позитивными Т-лимфоцитами, IgG4-позитивными плазматитами, сториоформным (формирующим специфический рисунок, напоминающий цинновку) фиброзом с атрофией ацинарной ткани, часто приводящей к стенозу главного панкреатического протока [1]. Это оказало влияние на смену исходных представлений об АИП как о системном заболевании с обязательным вовлечением ПЖ [3, 10] на мультиорганный воспалительный процесс, характеризующийся грубыми фиброзными изменениями и интенсивной воспалительной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками. На сегодняшний день в литературе можно встретить три термина, несколько шире определяющие IgG4-АБ [5]:

- IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь;
- системный IgG4-ассоциированный плазматитарный синдром;
- IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром.

Нельзя не заметить, что все приведенные термины удовлетворяют современным представлениям об IgG4-АБ, включая понятие о [1, 5]:

- IgG4-ассоциации;
- системности поражения;
- общности морфологии (лимфоплазматитарная инфильтрация и фиброз).

В контексте множества генетических, вирусных, грибковых, антигенассоциированных и многих других теорий и гипотез канцерогенеза особенно интересно рассматривать IgG4-АБ в рамках заболевания, повышающего риск злокачественных новообразований. Действительно, хроническое воспаление и фиброз повышают риск развития рака ПЖ [7] и печени [4] без учета этиологии заболевания. А что, если однотипный воспалительный процесс, способный захватить любые ткани, прогрессирующий чрезвычайно быстро и поражающий преимущественно лиц старше 60 лет, может быть причиной злокачественного поражения, по крайней мере ряда таких случаев? Может ли быть часть случаев первично-множественного рака, не сцепленных с явными генетическими дефектами (например, при синдроме Лейтца–Егерса), следствием недиагностированного вовремя IgG4-мультиорганный процесса, особенно склонного к субклиническому течению?

Ответа на эти вопросы пока нет отчасти потому, что публикации об ассоциации IgG4-АБ с развитием злокачественных новообразований стали появляться не так давно. Отчасти этот вопрос интересен и с позиции имитации IgG4-ассоциированным очаговым процессом опухолевого поражения любой локализации, часто представляющимся неоперабельным (чаще местно-распространенным, реже диссеминированным), включая ПЖ [26], желчный пузырь [20], тонкую кишку [11], плевру [18], орбиту [17], почки [23] и надпочечник [21], а также многие другие локализации.

Возвращаясь к вопросу ассоциации IgG4-АБ и риска канцерогенеза, следует отметить, что в первых работах отмечалась лишь взаимосвязь АИП и рака разных локализаций, включая ПЖ [13, 24]. Так, среди 42 пациентов с АИП были выявлены 3 (7,1%) случая злокачественных новообразований – рак ПЖ, легких и миелолейкоз [13].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с IgG4-АБ и злокачественными новообразованиями в процессе проспективного наблюдения [14]

Возраст на момент включения	Пол (м/ж)	Тип IgG4-АБ	Вид опухоли	Период до диагностики злокачественного процесса, мес	Сахарный диабет (да/нет)	Терапия стероидами (да/нет)
72	м	Сиалоаденит	Рак легких	12	Да	Нет
70	м	АИП	Рак легких	20	Да	Да
59	м	АИП + РПФ	Рак легких	26	Да	Нет
76	м	АИП	Рак легких	32	Да	Да
73	м	АИП	Рак легких	88	Да	Да
55	м	АИП	Рак желудка	128	Нет	Да
58*	м	АИП	Рак желудка	43	Да	Да
58*	м	АИП	Рак ПЖ	119	Да	Да
70	м	АИП	Рак ПЖ	162	Да	Нет
71	м	АИП	Рак желчных путей	20	Да	Да
77	м	Сиалоаденит	Рак почки	10	Да	Нет
69	ж	РФП	Рак молочной железы	24	Да	Нет
65	м	АИП + IgG4-СХ	Рак языка	186	Да	Да
66	м	АИП + РПФ	Меланома	86	Да	Да
70	ж	АИП	Острый миелолейкоз	26	Да	Да

Примечание. РФП – ретроперитонеальный фиброз; IgG4-СХ – IgG4-склерозирующий холангит.
*Рак желудка и ПЖ развились метастазно у 1 пациента.

Таблица 2. Факторы риска малигнизации у лиц с IgG4-АБ [14]

Параметры	Малигнизация	Нет малигнизации	Достоверность отличий, p
Возраст манифестации IgG4-АБ, лет	67,9±6,6	64,1±10,1	0,179
Пол (м/ж)	12/2	78/21	0,731
Сахарный диабет (+/-)	13/1	56/43	0,0084
Уровень IgG4 в крови, мг/дл	645	566	0,604

К. Kubota и соавт. описали 2 случая рака ПЖ и 2 случая других локализаций (молочная железа и прямая кишка), при этом частота рака у больных АИП составила 20% [19]. К. Takuma и соавт. сообщили о возникновении рака у 6 (12%) из 50 пациентов с АИП (рак легких у 4 пациентов, а также по 1 случаю рака пищевода и предстательной железы) [28]. Аналогичная частота малигнизации была отмечена в крупном исследовании, включавшем 106 (10,4%) больных IgG4-АБ [30]. В двух недавних небольших исследованиях констатированы высокие показатели стандартизированной заболеваемости злокачественными новообразованиями у больных IgG4-АБ в целом [30], селективных когортах пациентов с болезнью Микулича [30] и АИП [27].

На текущий момент описана ассоциация IgG4-АБ с эпителиальными [13, 14, 19, 22, 28] и мезенхимальными [13–17] опухолями разной локализации.

Развитие рака ПЖ на фоне АИП теоретически возможно, однако почему АИП повышает риск развития неоплазий других органов? Возможно, данная взаимосвязь обусловлена процессами хронического воспаления и фиброза, наблюдаемыми у больных с IgG4-АБ, включая АИП, повышающими риск развития злокачественных новообразований [14]. В то же время возраст пациентов с IgG4-АБ может являться самостоятельным фактором риска опухолей разных локализаций. Действительно, достаточно сложно оценить взаимосвязь рака и IgG4-АБ в случае одновременной диагностики. Так, в одной из наиболее значительных серий наблюдений, включавших 126 пациентов с IgG4-АБ, общая частота злокачественных новообразований составила 16,7% (21 случай), развившихся к моменту диагностики IgG4-АБ, в том числе у 14 пациентов в отсроченном периоде и у 7 – при одновременном выявлении с IgG4-АБ (66,7 и 33,3% соответственно) [14]. В данном исследовании можно отметить крупную серию проспективного наблюдения, включавшую 113 пациентов с IgG4-АБ (90 мужчин и 23 женщины, средний возраст на момент включения 65 лет), наблюдавшихся не менее 6 мес

(в среднем 73 мес; диапазон 7–204 мес). IgG4-АБ характеризовалась поражением [14]:

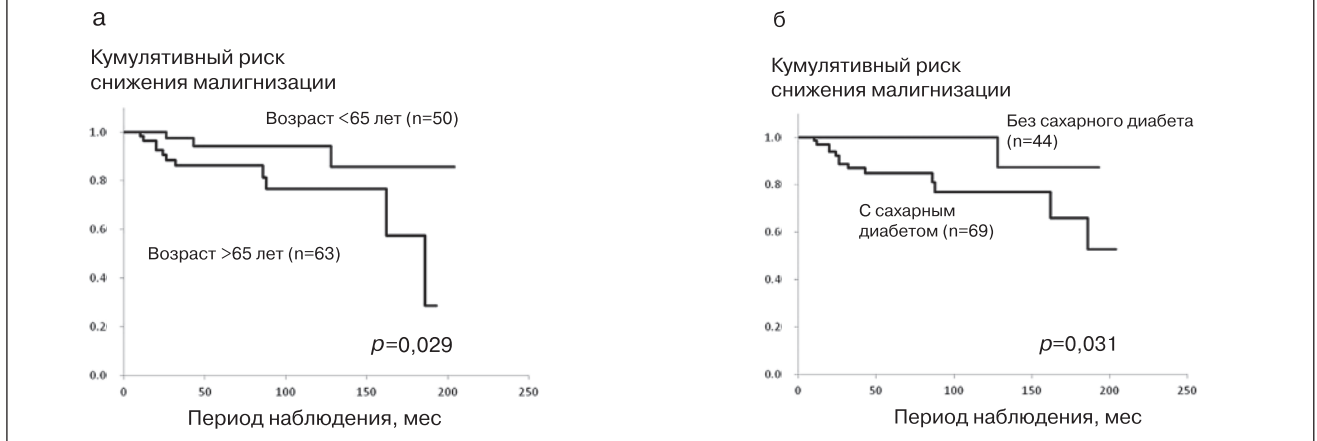
- ПЖ (АИП) – 82 (72,6%) пациента;
- слюнных и/или слезных желез – 22 (19,5%) пациента;
- аорты, включая забрюшинный процесс, – 20 (17,7%) пациентов;
- внепанкреатической части билиарного тракта – 9 (8%) больных;
- легких – 3 (2,7%) пациента;
- глаз – 2 (1,8%) случая;
- твердой мозговой оболочки – 1 (0,89%) случай.

В 5 (4,4%) случаях отмечено 3 локализации IgG4-АБ, у 16 (14,2%) пациентов было выявлено по 2 поражения. Ряд случаев характеризовался метастазным поражением ПЖ в динамике проспективного наблюдения, что в целом составило 95 (84%) наблюдений АИП. Авторами за время наблюдения выявлено 14 (12,4%) случаев опухолевого поражения, представленных в табл. 1. Возраст >65 лет (n=53).

Графики на рисунке подтверждают взаимосвязь возраста и сахарного диабета с риском малигнизации у больных IgG4-АБ. Мультивариативный анализ также продемонстрировал, что риск малигнизации у больных IgG4-АБ достоверно возрастает в возрасте старше 65 лет (риск 3,82; 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–14,2; p=0,045) и при наличии сахарного диабета (риск 6,71; 95% ДИ 0,87–51,5; p=0,067) [14].

Таким образом, у больных с IgG4-АБ имеется повышенный риск развития злокачественных опухолей разных локализаций, примерно в 3,5 раза превышающий таковой в общей популяции. Риск малигнизации повышается с возрастом и при наличии сахарного диабета (табл. 2). Особенности клинического течения, имитирующего опухоли любой локализации, могут вызывать сложности формирования показаний к хирургическому лечению в случае затруднений дооперационной гистологической верификации диагноза, например при поражении ПЖ и билиарного тракта. Поэтому знание об IgG4-АБ, использование международ-

Кривые Каплана–Майера, сравнивающие риск злокачественного новообразования в разных возрастных группах (а) и в зависимости от наличия сахарного диабета (б) при IgG4-АБ [14].



ные критерии диагностики позволяют надеяться на увеличение числа диагностированных случаев IgG4-АБ до инвазивных вмешательств и объемных хирургических резекций. Важно знание клиницистами и факта возможности полного обратного развития патологических изменений в ПЖ и других органах на фоне терапии кортикостероидами. При этом, по всей видимости, пациенты с IgG4-АБ все равно остаются подверженными риску злокачественного поражения, причем не только того органа, где был верифицирован воспалительный процесс. Это формирует необходимость персонализированного диагностического скрининга у пациентов в течение многих лет после установления диагноза IgG4-АБ, в том числе и у лиц, характеризующихся полным обратным развитием воспалительного процесса.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

Литература

- Буеверов А.О. Общие представления об IgG4-ассоциированной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014; 3: 3–12.
- Губина А.В., Винокурова Л.В., Ефремов Л.И., Яшина Н.И. Аутоиммунный панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена. *Эксперим. клин. гастроэнтерология.* 2009; 7: 98–101.
- Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.).* 2007; 1: 7–13.
- Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 5: 3–11.
- Кучерявый Ю.А., Буеверов А.О. История формирования представлений о IgG4-ассоциированной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014; 2: 15–22.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аутоиммунный панкреатит. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004; 6: 47–55.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы – цепь последовательных событий или самостоятельное заболевание? *Клин. мед.* 2005; 2: 12–6.
- Маев И.В., Буеверов А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А. Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2007; 3: 19–30.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевт. арх.* 2012; 2: 56–61.
- Coulier B, Montfort L, Beniuga G et al. Small bowel obstruction caused by peritoneal immunoglobulin g4-related disease mimicking carcinomatosis: case report. *Korean J Radiol* 2014; 15 (1): 66–71.

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 732–8.
- Hirano K, Tada M, Isayama H et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719–24.
- Hirano K, Tada M, Sasabira N et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53 (3): 171–6.
- Isbida M, Hodobara K, Yoshida K et al. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (11): 2560–8.
- Kanda G, Ryu T, Shirai T et al. Peripheral T-cell lymphoma that developed during the follow-up of IgG4-related disease. *Intern Med* 2011; 50 (2): 155–60.
- Kase S, Noda M, Ishijima K et al. IgG4-related inflammation of the orbit simulating malignant lymphoma. *Anticancer Res* 2013; 33 (6): 2779–83.
- Kim DH, Koh KH, Oh HS et al. A case of immunoglobulin G4-related disease presenting as a pleural mass. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 76 (1): 38–41.
- Kubota K, Iida H, Fujisawa T et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1142–51.
- Lee YS, Lee SH, Lee MG et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer. *Gut Liver* 2013; 7 (5): 616–20.
- Lymbtun K, Acham A, Lam V. IgG4 related pseudotumour (calcifying fibrous tumour) of adrenal gland. *Pathology* 2013; 45 (5): 519–21.
- Migita K, Miyashita T, Mizuno A et al. IgG4-related epididymo-orchitis associated with bladder cancer: possible involvement of BAFF/BAFF-R interaction in IgG4-related urogenital disease. *Mod Rheumatol* 2014; 24 (1): 188–94.
- Nofuji S, Shindo T, Mizuno A et al. A case of IgG4-related kidney disease mimicking a renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2013; 59 (8): 513–55.
- Sab RP, Chari ST. Long term prognosis in IgG4-related systemic disease. *Curr Immunol Rev* 2011; 7: 239–45.
- Sarles H, Sarles JC, Camatte R et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6 (6): 545–59.
- Schmitz D, Klöppel G, Esinger W et al. IgG4-related systemic disease with autoimmune pancreatitis and lung involvement primarily presenting as pancreatic cancer with pulmonary metastases. *Z Gastroenterol* 2013; 51 (3): 290–5.
- Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610–7.
- Takuma K, Kamisawa T, Tabata T et al. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 146–52.
- Tbal AP, Murray MJ, Egner W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. *Lancet* 1959; 7083: 1128–9.
- Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22 (3): 414–8.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–8.

Принципы питания больных, оперированных по поводу рака желудка

А.Л.Хомичук, В.И.Пилипенко, А.К.Шаховская
ФГБУ НИИ питания РАН, Москва

Злокачественные новообразования являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от онкологических заболеваний умирают более 7,5 млн человек, что составляет 13% умерших от всех причин. Частота выявления рака желудка составляет 8,6% всех опухолей, в абсолютных цифрах – это 940 тыс. человек [1, 2]. Данный вид опухоли ассоциирован с высоким уровнем смертности и занимает 2-е место по количеству смертей от онкологических заболеваний после рака легких. К факторам, способствующим возникновению рака желудка, относят употребление в пищу очень горячих напитков и блюд, а также частое употребление копченых, соленых, маринованных продуктов, продуктов с высоким содержанием нитратов (предшественников нитритов), использование в питании маргаринов, содержащих трансизомеры жирных кислот. К предрасполагающим факторам относят также инфицирование желудка бактерией *Helicobacter pylori*, вирусные инфекции [1, 3, 4].

Как известно, единственным методом лечения рака желудка является хирургическое вмешательство. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный, 5-летняя выживаемость после тотальной гастрэктомии составляет 17,8–28%, а в некоторых странах достигает 50% [2]; считается, что она зависит от стадии, на которой была диагностирована опухоль, и от возраста пациента.

По данным ряда авторов, у 80% пациентов с раком желудка развивается белково-энергетическая недостаточность (БЭН), максимальным проявлением которой является синдром анорексии-кахексии, который может быть непосредственной причиной смерти у 4 из 20 пациентов [5].

Различают два патогенетических механизма, участвующих в развитии БЭН у онкологических больных. Одним из них является снижение потребления пищи вследствие анорексии, дисфагии, извращения вкуса, наличия стенозов на протяжении желудочно-кишечного тракта. Другой механизм заключается в том, что сама по себе опухоль способна высвобождать эндогенные трансмиттеры и/или продукты жизнедеятельности опухоли, которые могут привести к синдрому кахексии, характеризующемуся снижением массы тела, отрицательным азотистым балансом и чрезмерной утомляемостью [6].

Изменение регуляции аппетита у пациентов с опухолью желудка – это следствие влияния центрального эффекта цитокинов или опухолевых пептидов. При синдроме анорексии-кахексии запускается лептин-цитокинный механизм: цитокины активируют анорексигенные гормоны с одновременной блокировкой орексигенов.

Однако увеличение потребления пищи не всегда является достаточным средством для борьбы с кахексией [6]. Исследования последних лет показали, что опухоль выделяет определенные биологически активные вещества, которые играют важную роль в развитии синдрома анорексии-кахексии (липид-мобилизирующий фактор). Липид-мобилизирующий фактор способствует потере жировой ткани, увеличению энергетических потребностей [7]. Потеря скелетной мышечной массы до-

статочно четко коррелирует с наличием в плазме онкологического больного протеин-мобилизирующего фактора, который способен индуцировать распад протеинов и ингибировать синтез протеинов избирательно в скелетных мышцах [8].

У многих пациентов, успешно перенесших гастрэктомию, уже в течение 6–12 мес после операции развивается или утяжеляется БЭН в связи с недостаточным потреблением пищи, уменьшением объема каждого приема пищи из-за чувства быстрого насыщения или плохого аппетита, тошноты или рвоты после еды, а также вследствие демпинг-синдрома или ускорения кишечного транзита и мальабсорбции [9].

Одним из важнейших осложнений гастрэктомии являются недостаточное усвоение и снижение в сыворотке крови уровня железа и витамина В₁₂, что приводит к развитию анемии. Снижение/отсутствие секреторной активности желудка приводит к нарушению механизма всасывания железа и витамина В₁₂. Для абсорбции в проксимальном отделе тонкого кишечника железу требуется кислая среда для образования растворимых комплексов.

У всех пациентов после гастрэктомии/резекции обязательно необходимо контролировать уровень глюкозы, железа, цианокобаламина (витамин В₁₂) в сыворотке крови с целью оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Современные диагностические технологии, позволяющие оценить обеспеченность организма разными макро- и микронутриентами, определить показатели компонентного состава тела, исследовать биохимические маркеры пищевого и метаболического статуса (показатели обмена белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов), должны применяться у пациентов после гастрэктомии/резекции желудка с целью адекватной коррекции метаболических нарушений и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Показания к нутритивной поддержке

Все больные, оперированные по поводу рака пищевода, желудка, в послеоперационном периоде нуждаются в нутритивной поддержке (НП), задачей которой является поддержание статуса питания пациентов с помощью адекватной диетотерапии и специализированного энтерального питания. Показаниями к НП являются:

- прогрессирующая потеря массы тела (10% и более за 1 мес; 20% и более за 3 мес);
- снижение индекса массы тела до 19 кг/м² и менее;
- дефицит массы тела (<90% от нормативных значений);
- гипопроteinемия и гипоальбуминемия (общий белок <60 г/л; альбумин <30 г/л);
- проявления гиперкатаболизма (повышение экскреции азота с мочой);
- возрастание потребности в энергии и нутриентах при синдроме гиперметаболизма;
- осложнения после хирургического вмешательства (сужение пищевода, острый панкреатит и др.);
- сопутствующие заболевания (эрозивно-язвенные поражения пищевода и зоны анастомоза, желчнокамен-

ная болезнь, наличие расстройств опорожнения кишечника и др.)

Принципы лечебного рациона после гастрэктомии

Лечебное питание, построенное на основе современных принципов оптимального питания, должно применяться на всех этапах лечения онкологических больных. Основная его задача – удовлетворение энергетических и пластических потребностей организма пациента в условиях повышенного риска развития недостаточности питания, БЭН и в период применения агрессивных методов противоопухолевой терапии.

При построении лечебного рациона для пациентов, перенесших гастрэктомию, требуется длительное соблюдение диетического режима, всегда следует обеспечивать достаточное поступление белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, жидкости. Лечебное питание следует рассматривать с позиции синергического действия всех компонентов диетического рациона, направленного на восстановление и стабилизацию нарушенного гомеостаза организма.

Развитие БЭН, сопровождающейся высокой скоростью обменных процессов, потерей тощей и жировой массы тела, истощением энергетических и пластических запасов организма, требует увеличения общей калорийности рациона до 3100–3600 ккал в день, при этом потребность в энергии определяется индивидуально в соответствии с задачами НП больных. Энергетическая ценность рациона питания пациентов после гастрэктомии, течение заболевания которых характеризуется нормальной интенсивностью метаболизма и стабильной массой тела, должна соответствовать физиологическим потребностям в энергии с учетом энерготрат организма, что составляет в среднем 2200–2400 ккал в день. По мнению ряда авторов, оптимальным является ежедневное поступление энергии, составляющее 25–35 ккал/кг, с обеспечением адекватной сбалансированности диеты по витаминному, макро- и микроэлементному составу.

Один из основных принципов лечебного питания больных после гастрэктомии – это обеспечение в диете адекватного количества белка, усиленный расход которого наблюдается при прогрессировании явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма у больных с той или иной степенью БЭН. Уровень потребления белка определяется индивидуально, с учетом данных, полученных при оценке суточной потери азота с мочой. При прогрессирующем похудении и недостаточной калорийности питания всегда происходят усиленный расход белка и нарастание симптомов БЭН, в связи с чем содержание белка в диете повышается до 2 г на 1 кг идеальной массы тела и составляет в среднем 120–140 г/сут. Введение повышенного количества полноценного белка с обеспечением достаточной энергетической ценности рациона способствует уменьшению белкового дефицита и поддержанию азотистого равновесия в организме. При нормальной интенсивности метаболических процессов и сохранении азотистого равновесия в диете обеспечивается содержание белка, составляющее в среднем 15% от энергетической ценности рациона или 80–90 г в день.

В диете больных после гастрэктомии в зависимости от интенсивности метаболических процессов, выраженности БЭН, сопутствующих заболеваний рекомендуется ограниченное количество жира за счет уменьшения свободного жира до 80–90 г в день, из которых не менее 1/3 приходится на растительные жиры – растительные масла (подсолнечное, кукурузное, соевое и др.), содержащие преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-6. Включение в рацион морской рыбы (скумбрия, палтус, мойва и др.) обеспечивает обогащение диеты полиненасыщенными

ми жирными кислотами омега-3, играющими важную роль в метаболических процессах и снижении риска развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Количество углеводов в рационе питания онкологических больных должно быть в пределах физиологической нормы (300–450 г в день) с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и контролируемым включением быстро всасываемых рафинированных сахаров. Наряду с этим в диете необходимо обеспечивать адекватное содержание растворимых и нерастворимых пищевых волокон, обладающих многосторонним действием на организм больного. Рекомендации относительно резкого ограничения или исключения из диеты источников простых и сложных углеводов с целью уменьшения поступления энергии в виде глюкозы в клетки опухоли являются необоснованными, учитывая, что неадекватность углеводного состава диеты приводит к активации процессов глюконеогенеза, усилению катаболизма белков и жиров, прогрессированию БЭН, возникновению гипогликемических состояний. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом количество углеводов в диете уменьшается главным образом за счет ограничения или исключения быстро всасываемых рафинированных сахаров (сахар, мед, варенье, сиропы), ухудшающих показатели гликемического контроля.

Преимущественными источниками углеводов в диете больных после гастрэктомии/резекции желудка являются растительные продукты – зерновые, крупы, овощи, фрукты.

При построении лечебных рационов для пациентов после гастрэктомии необходимо учитывать адекватную обеспеченность организма микронутриентами (витамины, макро- и микроэлементы), особенно при развитии БЭН, применении лучевой и химиотерапии и др.

Большинству больных нет необходимости ограничивать прием жидкости. При отсутствии отеков и сопутствующих заболеваний почек с нарушением выделительной функции целесообразно увеличить потребление жидкости до 1,5–2 л в день, преимущественно воды в промежутках между приемами пищи. Необходимо увеличить потребление жидкости (разбавленные водой соки, компоты, чай) во время курсов химиотерапии, осложненных дегидратацией, диарей и рвотой. При отеках, выпотах в плевральную или брюшную полость количество потребляемой жидкости должно быть уменьшено, однако резкое ограничение жидкости может затруднять выведение из организма продуктов азотистого обмена, вызывать слабость и общее ухудшение самочувствия.

Важное значение имеют рациональная кулинарная обработка и соблюдение правильного режима питания. Особенности кулинарной обработки является использование в качестве основных видов тепловой обработки: отваривания, запекания и тушения. У больных, перенесших гастрэктомию, обязательно должны соблюдаться принципы химического щажения, особенно в течение первых лет после операции и прежде всего в случаях, когда у больных выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода и области эзофагоэуноанастомоза. Наиболее важные принципы: дробность приема пищи (6–7 раз в сутки), уменьшение объема каждого приема пищи до 250–300 г и обязательное предварительное механическое измельчение пищи (вся пища рекомендуется в протертом, гомогенизированном виде, особенно в первый год после операции).

Основными требованиями к лечебному питанию больных после гастрэктомии/резекции желудка являются:

- 1) индивидуализация лечебного питания с учетом энергетических и пластических потребностей орга-

- низма, состава тела, особенностей пищевого и метаболического статуса;
- 2) дифференцированное применение диетического питания на всех этапах лечения (стационарное, санаторное, амбулаторное) в зависимости от выраженности нарушений пищевого статуса, степени тяжести БЭН, проводимой противоопухолевой терапии (оперативное лечение, радио- и химиотерапия), развития побочных эффектов и осложнений, наличия сопутствующей патологии;
 - 3) обеспечение полноценного и разнообразного питания с введением достаточного количества белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, пищевых волокон и жидкости;
 - 4) оптимизация химического состава и энергетической ценности диеты за счет включения в рацион диетических, специализированных и функциональных пищевых продуктов;
 - 5) максимальное удовлетворение вкуса больных и улучшение вкусовых качеств пищи;
 - 6) рациональная кулинарная обработка и дробный режим питания.

Варианты диетических рационов

В зависимости от степени тяжести БЭН, проводимой противоопухолевой терапии, развития побочных эффектов и осложнений, наличия сопутствующих заболеваний выделяется несколько вариантов диетических рационов, применяемых у онкологических больных.

Первый вариант: назначается пациентам с нормальной массой тела, при отсутствии выраженных нарушений пищевого и метаболического статуса. Диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов. Энергетическая ценность 2170–2400 ккал.

Этот вариант диеты соответствует основному варианту стандартной диеты в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Второй вариант: назначается пациентам с БЭН, выраженным дефицитом массы тела, истощением организма, после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта с учетом характера осложнений, возникших после операции, лучевой и химиотерапии. Диета с механическим щажением (протертая) высококалорийная и повышенным содержанием белка (120–140 г), физиологическим количеством жира и сложных углеводов, ограничением легкоусвояемых сахаров. Энергетическая ценность 3000–3200 ккал.

С целью оптимизации рационов оперированных больных и уменьшения нагрузки на систему пищеварения прежде всего в ранние сроки после операции, когда больные не могут потреблять количество пищи, достаточное для обеспечения энерготрат организма, необходимо включать в питание пациентов специализированные стандартные смеси для энтерального питания.

Актуальность включения энтерального питания в стандарты оказания медицинской помощи при разных заболеваниях и патологических состояниях обусловлена тем, что оно является наиболее физиологичным, наименее инвазивным и более дешевым по сравнению с парентеральным.

У больных после гастрэктомии/резекции желудка рекомендуется использовать изокалорийные (1 ккал/мл) или гиперкалорийные (1,5 ккал/мл) смеси в ранние сроки после операции, которые содержат все необходимые макро- и микронутриенты. В первые месяцы после операции целесообразно использовать полуэлементные смеси, а после стабилизации состояния и массы тела – стандартные смеси.

При назначении диетотерапии больным после гастрэктомии должна соблюдаться метаболически обособленная этапность ее проведения. Методика диетотерапии с использованием смесей для энтерального питания в зависимости от состояния больных, сроков после операции и данных изучения пищевого статуса пациентов заключалась в следующем:

1. В первые месяцы после операции или при декомпенсации состояния больных (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, анемия смешанного генеза, электролитные нарушения, значительная (более 10%) потеря массы тела, снижение аппетита, отеки и др.), когда больные не могут адаптироваться к новому состоянию системы пищеварения, съедать рацион в полном объеме из-за диспептических явлений, болей или дискомфорта в животе после еды, отсутствия аппетита, им назначается смешанное парентерально-энтеральное питание. Пациентам вводятся растворы смесей аминокислот, альбумина, глюкозо-электролитная смесь. После стабилизации состояния парентеральное питание заменяется введением в рацион полуэлементных смесей в виде коктейля, заменяющих 2–3 приема пищи, в количестве, нормализующем состав белковой части рациона и его энергетическую ценность в соответствии с данными, полученными при обследовании больных.
2. По мере улучшения состояния пациентов в более отдаленные сроки после операции, при достижении субкомпенсации процессов пищеварения, улучшения аппетита и увеличения потребления блюд основного рациона прием смесей уменьшается до 1–2 раз в день в количестве, обеспечивающем до 500 ккал в сутки на длительный срок.

Персонализированное диетическое питание, модифицированное с учетом энерготрат организма, пола, возраста пациента, выраженности метаболических нарушений и т.п., является мощным фактором стабилизации и даже увеличения массы тела у больных после гастрэктомии/резекции желудка и пищевода по поводу рака. Лечебное питание следует рассматривать с позиции синергического действия всех компонентов диетического рациона, направленных на коррекцию нарушений пищевого статуса и нормализацию биохимических показателей.

Пациенты после гастрэктомии/резекции желудка нуждаются в индивидуальном подходе при составлении диетотерапии с целью повышения приверженности терапии.

Внедрение в клиническую практику оптимальных режимов диетического питания, основанных на использовании современных методов диагностики нарушений пищевого статуса и оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний, позволит оптимизировать лечебное питание больных, перенесших радикальные операции по поводу рака желудка.

Таким образом, следует учитывать, что у значительной части пациентов в результате неадекватности диетического питания, нарушений пищевого статуса, связанных с алиментарным дисбалансом, влияния опухолевого процесса на пищевой статус, применения разных методов противоопухолевой терапии может прогрессировать БЭН и оказывать негативное влияние на эффективность лечебных мероприятий. Вынужденное голодание пациентов в условиях стресса после оперативных вмешательств – это более медленное выздоровление, угроза развития разных осложнений, более

длительное пребывание в стационаре, более высокие расходы на их лечение и реабилитацию, а также более высокая летальность. Результаты клинических исследований и собственный опыт показывают эффективность и необходимость использования НП у больных, перенесших гастрэктомию/резекцию желудка по поводу рака [10]. НП – это научно обоснованная система диагностических и лечебных мероприятий, которые направлены на выявление и коррекцию нарушений пищевого статуса пациентов с использованием парентерального и энтерального питания. Целью НП являются обеспечение организма пластическими веществами (белки) и энергией (углеводы и жиры), сохранение активной клеточной массы, восстановление массы тела, коррекция метаболических (катаболических) расстройств. При проведении НП важно соблюдать следующие принципы: 1) своевременное начало (при появлении признаков недостаточности питания или риска ее развития); 2) адекватность потребностям больного (наличие точной нормы всех необходимых компонентов); 3) оптимальные сроки проведения (до восстановления метаболических, антропометрических и иммунологических параметров статуса питания) [11]. НП должна стать одним из компонентов комплексного лечения пациентов. Степень недостаточности питания должна фигурировать в описании обьективного статуса больного и является дополнительным показателем адекватности лечения.

Таким образом, на современном уровне развития медицины, имеющей возможности дифференцированной нутритивно-метаболической терапии, пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на пищеводе и желудке при онкологических заболеваниях, должны быть обеспечены всеми необходимыми пищевыми веществами с помощью хорошо известных специальных методов в соответствии с международными стандартами.

Литература

1. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2005 году. М: Медицинское информационное агентство, 2005.
2. Di Martino N, Izzo G, Cosenza A. Total gastrectomy for gastric cancer: can the type of lymphadenectomy condition the long-term results? *Suppl Tumori* 2005; 4: 84–5.
3. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD et al. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 2359–65.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
5. Szczygiel B, Szaulowski AW, Krasnodebski IW, Klek S. Principles of artificial nutrition in cancer surgery. *Terms diagnosis and surgical treatment of cancer in Poland*. Warsaw: Foundation – Polish Review of Surgery, 2003.
6. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 583–94.
7. Tisdale MJ. The cancer cachectic factor. *Support Care Cancer* 2003; 11: 73–8.
8. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T et al. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739–42.
9. Шевченко ЮЛ, Стойко ЮМ, Матушевская ВН, Теплых БА. Особенности нутритивной поддержки в многопрофильном стационаре. *Гастроэнтерология*. 2007; 2: 17–21.
10. Потова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазаивили Т.Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М: 2002.
11. Снеговой АВ, Салтанов АИ, Манзюк ЛВ, Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных. *Практическая онкология*. 2009; 1: 49–57.



Хирургические перчатки

Исполнение на бис

Казалось бы, столь «театральный» эпиграф статьи неуместен в сугубо медицинском журнале. Однако применительно к описанию новой линейки хирургических перчаток Encore (производитель Ansell Healthcare¹) он оправдывается и прямым переводом с английского (encore – бисировать, бис), и поистине блестящим сочетанием функциональных, технических, эстетических и стоимостных характеристик.

Нет необходимости детально описывать профессионалам предназначение медицинских перчаток. Российское хирургическое сообщество, ответившее на широкий спектр рыночных предложений устойчивым спросом на высококачественные перчатки, уделяет все большее внимание уровню защиты, дифференциации по функционалу, степени комфортности. В свою очередь специалисты по закупкам в медицинских организациях при выборе перчаток все чаще ориентируются не только на их стоимость, но и на соотношение цена/качество.

Повышение требовательности хирургов к качественным характеристикам перчаток свидетельствует о переходе отечественного госпитального рынка на новый уровень развития и о признании важности дифференцированного выбора в контексте его результатов: повышения точности манипуляций и снижения частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Внимание потребителей к качеству перчаток переключается с интересами производителя, поскольку его затраты на постоянное усовершенствование производственных процессов оправдываются формируемым спросом.

Хирургическая линейка Encore, включающая 6 перчаток (5 латексных и 1 синтетическая), в полной мере обеспечивает возможность выбора – функционального и стоимостного. Неизменно высокое качество каждой из них подтверждается существенным превышением требований стандартов к параметрам, обязательным для оценки перчаток:

- более высоким уровнем герметичности²;
- более низким содержанием экстрагированного протеина натурального латекса³;
- более высокой прочностью (табл. 1).

Но не только этими показателями определяется принадлежность линейки Encore к «высшей лиге». Уникальность перчаток – в целом комплексе деталей, которые повышают уровень комфорта, обеспечивают точность работы хирурга и до минимума снижают риски развития любых кожных реакций.

На максимальный комфорт хирургов направлены и особый эргономичный дизайн формы перчаток Encore (с несколько согнутыми пальцами), и специальное полиуретановое покрытие внутренней поверхности, и сочетание адгезивной полосы с валиком на манжете (технология SureFit). Суммарный эффект этих разработок реализуется в надежной (без скатывания и обнажения стерильной зоны) фиксации перчаток на руках халата, облегчении их надевания на сухие и влажные руки, отсутствии излишнего скольжения, равномерном распределении материала при выпрямлении пальцев и предупреждении появления «морщин» при их сгибании. Хирурги избавлены от необходимости поправлять или подтягивать перчатки в процессе работы, а их упругость и естественное облегание предупреждают усталость рук, в том числе при длительных манипуляциях.

Свобода движений рук, обеспеченная комфортностью перчаток Encore, повышает эффективность действий хирурга. Этому же способствует надежный захват инструментов в сухой и влажной среде, который достигается обработкой микротекстурированной (у 4 в линейке) или текстурированной (у 2 в линейке) наружной поверхности перчаток повышающим адгезию силиконом. На обеспечение точности хирургических манипуляций направлена и уменьшенная толщина перчаток, позволяющая сохранять высокую тактильную чувствительность кончиков пальцев.

Нельзя не обратить особое внимание на сведенную к минимуму вероятность развития негативных кожных реакций у пользователей перчаток Encore. Помимо снижения содержания в латексных перчатках экстрагированного протеина, что предупреждает риск аллергической реакции 1-го типа, с поверхности перчаток практически полностью удаляются вулканизаторы и иные химические реагенты, являющиеся причиной развития аллергической реакции 4-го типа. С этой целью в технологический процесс внедрены интенсивная очистка и многократное промывание перчаток – инновации, отражающие приоритет производителя на высочайший уровень защиты рук хирурга. Для случаев, когда наибольшую актуальность приобретает проблема сухости кожи, предусмотрена версия перчаток с увлажненной гелем внутренней поверхностью (технология HydraSoft): комбинация глицерина и диметикона адекватно гидратирует кожу без угрозы мацерации и избыточного скольжения перчаток. Полноценный выбор хирургов с повышенной чувствительностью на латексные протеины обеспечивается наличием в линей-

Таблица 1. Параметры оценки перчаток.

Усилие при разрыве	Encore	Международный стандарт EN 455–2	ГОСТ 52238–2004
<i>Латексные перчатки</i>			
До ускоренного старения	12–28 Н (для разных перчаток)	≥12 Н	12,5 Н
После ускоренного старения	12–27 Н (для разных перчаток)	≥9 Н	9,5 Н
<i>Синтетические перчатки</i>			
До ускоренного старения	14 Н	≥9 Н	9 Н
После ускоренного старения	15 Н	≥6 Н	9 Н

¹Ansell Healthcare – мировой лидер в области производства средств барьерной защиты из натурального латекса и синтетических полимеров.

²1,0 (AQL, испытание на утечку воды) при уровне контроля 1,5 по европейскому стандарту EN 455–1 и российскому ГОСТ 52238–2004.

³30 мкг/г при уровне контроля <50 мкг/г по европейскому стандарту EN 455–3.

Таблица 2. Перчатки Encore.

Название	Материал	Цвет	Назначение
E. Acclaim	Латекс	Белый	Общая хирургия
E. Style 85	Латекс	Белый	Общая хирургия
E. Orthopaedic	Латекс	Коричневый	Травматология и ортопедия
E. MicrOptic	Латекс	Коричневый	Микрохирургия, сердечно-сосудистая хирургия
E. Ultra	Неопрен	Белый	Общая хирургия, верхняя в системе двойных перчаток
E. Underglove	Латекс	Бирюзовый	Общая хирургия, нижняя в системе двойных перчаток

ке Encore перчатки, изготовленной из полихлорпреновой композиции (неопрен). Сохраняя за счет уменьшенной толщины и высокой прочности все достоинства высококачественной перчатки, она полностью исключает вероятность развития латексной аллергии.

Многообразие перчаток Encore обеспечивает как стандартные, так и специализированные функциональные потребности хирургов (табл. 2). В большинстве хирургических операций могут быть задействованы перчатки E. Acclaim и E. Style 85; в травматологии и ортопедии не обойтись без перчаток повышенной прочности E. Orthopaedic; для микрохирургических и иных, требующих повышенной тактильной чувствительности операций, следует применять уменьшающие отражение яркого света коричневые особо тонкие перчатки E. MicrOptic; при повышенном риске гемоконтактного инфицирования хирурги могут воспользоваться системой двойных перчаток, где в качестве наружной выступают латексная перчатка E. Acclaim или неопреновая E. Ultra, а в качестве нижней – бирюзового цвета E. Underglove.

Излишне говорить, что все перчатки линейки Encore предназначены для однократного использования. Их стерилизация осуществляется методом непрерывного гамма-облучения. Перчатки, помещенные в наружную упаковку, раздаточные коробки и отгрузочный контейнер, стерилизуется одновременно – для обеспечения стерильности перчаток и бактериологической чистоты всех составляющих наружной упаковки.

Даже при признании всех достоинств перчаток высокого качества закупки медицинских организаций могут лимитироваться множеством факторов, главным из которых является ограниченный бюджет. К тому же выбор наиболее дешевых из представленных на госпитальном рынке товаров поддерживается законодательно закрепленным регламентом государственных и муниципальных закупок. Нерациональность такого подхода очевидна, поскольку при этом не обеспечивается функциональная структуризация закупок, не учитываются накладные и дополнительные расходы при использовании низкого качества перчаток, не принимаются во внимание факторы приемлемости, определяемые непосредственными потребителями по совокупности тех или иных характеристик.

Выбор в пользу высококачественных перчаток должен подкрепляться, во-первых, экономическими рас-

четами, обосновывающими целесообразность расходов медицинских организаций, во-вторых, оценкой вероятности всех возможных рисков при выполнении хирургических манипуляций.

Однако в случае линейки Encore задача специалистов по закупкам существенно упрощается, поскольку выбор этих перчаток не станет неподъемной ношей для бюджетов медицинских организаций. Это тот редкий случай, когда перчатки премиум-класса могут стать доступными для большинства участников госпитального рынка.

Очевидно, что самое подробное описание всегда уступает личным впечатлениям. Хирурги в разных регионах страны уже имели возможность использовать перчатки Encore на практике. Приведем лишь один из отзывов (МАУЗ Клиническая больница №1, г. Иркутск):

«...Апробация проводилась в операционном отделении... Все перчатки серии Encore выполнены из высококачественного латекса, не рвутся. Перчатки E. Underglove, в качестве нижней используемые в системе двойных перчаток, за счет своей толщины и микротекстурированной поверхности практически не ощущались на руках. Они хорошо зарекомендовали себя и при самостоятельном использовании. Наличие увлажнителя позволяло избавляться от ощущения сухости кожи, которое возникает при использовании других перчаток.

Персонал особо отметил превосходное качество перчаток E. MicrOptic. Несмотря на их минимальную толщину, что положительным образом отразилось на тактильной чувствительности, перчатки зарекомендовали себя как достаточно прочные.

Таким образом, предложенные для апробации перчатки оставили исключительно положительные впечатления. Они идеально подходят для использования в операционных отделениях».

Нет сомнений, что хирурги всех специальностей смогут по достоинству оценить высокое качество новой линейки. Компания «Медком-МП», крупнейший российский дистрибьютор медицинских перчаток, готова предоставить перчатки для апробации всем медицинским организациям России, вне зависимости от регионов их расположения.

Для проведения апробации можно связаться с ближайшим региональным представительством «Медком-МП» (www.medcom-mp.ru).



