

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №8, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

Эрадикация *Helicobacter pylori*:
современные возможности

Коморбидность при гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни: рациональные подходы
к терапии

Диагностика неалкогольной жировой
болезни печени

Фитопрепараты в лечении заболеваний
гепатобилиарной системы

Вопросы качества жизни после операций
на поджелудочной железе

Лечение гепатотоксических реакций
на фоне химиотерапии

Мальнутриция при хроническом панкреатите:
механизмы патогенеза

Терапия язвенного колита

Перекрест клинических симптомов
функциональной диспепсии
и синдрома раздраженного кишечника

Пищевод Барретта как осложнение
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Нутриционная реабилитация после
обширных резекций кишечника

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №8
2015, VOL. 17, NO. 8

Главный редактор номера:

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор И.В.Маев
Igor V. Maev, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.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. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

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

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

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



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

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. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смуглевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilna, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белoусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaia, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*

А.Н.Казюлин 8

Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца

И.А.Комиссаренко, С.В.Левченко, О.М.Михеева 15

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени

И.В.Маев, Е.И.Кузнецова, Д.Н.Андреев, Д.Т.Дичева 20

Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы

А.Н.Казюлин 28

Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком

Г.В.Варлан, С.Е.Гальцова 35

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе

Л.В.Винокурова, Д.С.Бордин, Е.А.Дубцова, К.А.Никольская, А.В.Смирнова, Г.Г.Варванина 38

Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза

Ю.А.Кучерявый 42

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом

А.И.Парфенов, О.В.Князев, И.Н.Ручкина 47

Перекрест клинических симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, их динамика на фоне комбинированной терапии прокинетиками и пробиотиками

А.А.Самсонов, С.А.Караулов, Е.В.Ульянкина, А.В.Яшина 51

ХИРУРГИЯ

Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга)

А.С.Аллахвердян, Э.Н.Праздников 55

Роль желчных кислот в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника

Л.Н.Костюченко, Т.Н.Кузьмина, О.А.Смирнова 62

Contents

DISEASES OF THE UPPER DIGESTIVE TRACT

Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication

A.N.Kazyulin 8

The use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease to ischemic heart disease

I.A.Komissarenko, S.V.Levchenko, O.M.Mikheeva 15

DISEASES OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

I.V.Maev, E.I.Kuznetsova, D.N.Andreev, D.T.Dicheva 20

Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system

A.N.Kazyulin 28

Treatment of hepatotoxic reactions to chemotherapy in patients with colorectal cancer

G.V.Varlan, S.E.Galtsova 35

PANCREATIC DISEASES

Some aspects of the treatment of patients after surgery on the pancreas

L.V.Vinokurova, D.S.Bordin, E.A.Dubtsova, K.A.Nikolskaia, A.V.Smirnova, G.G.Varvanina 38

Malnutrition in chronic pancreatitis: mechanisms of pathogenesis

Yu.A.Kucheryavy 42

BOWEL DISEASE

Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis

A.I.Parfenov, O.V.Knyazev, I.N.Ruchkina 47

Crossing the clinical symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, and their dynamics in the combined therapy prokinetic and probiotics

A.A.Samsonov, S.A.Karaulov, E.V.Uliankina, A.V.Yashina 51

SURGERY

Barrett's esophagus is a complication of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and modern treatment methods (look surgeon)

A.S.Allakhverdian, E.N.Prazdnikov 55

The role of bile acids in the maintenance enterohepatic circulation during nutritional rehabilitation after extensive resection of the bowel

L.N.Kostyuchenko, T.N.Kuzmina, O.A.Smirnova 62

Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*

А.Н.Казюлин✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Статья обзорного типа, посвященная одной из ведущих проблем гастроэнтерологии – повышению эффективности эрадикационной терапии (ЭТ). На основании анализа результатов рандомизированных клинических исследований, метаанализов данных работ, рекомендаций экспертов Маастрихт IV и российских гастроэнтерологических сообществ определен ряд путей оптимизации ЭТ, среди них: учет резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам в конкретном регионе, пролонгация ЭТ, введение препаратов висмута четвертым компонентом в стандартную схему ЭТ, использование последовательной схемы ЭТ, тройной ЭТ с левофлоксацином, двойных доз более мощных ингибиторов протонной помпы, пробиотиков и, в частности, *Saccharomyces boulardii* при проведении ЭТ, позволяющее не только существенно уменьшить частоту нежелательных явлений, но и увеличить эффективность стандартных схем.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, антибиотики, пробиотики, *Saccharomyces boulardii*.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Казюлин А.Н. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 8–14.

Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication

A.N.Kazyulin✉

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Article type overview, dedicated one of the leading problems of gastroenterology – improve the effectiveness of eradication therapy (ET). Based on the analysis of the results of randomized clinical trials, meta-analyses of these works, expert advice of Maastricht IV and Russian gastroenterological community the authors have identified a number of ways to optimize the ET, including: accounting resistant *Helicobacter pylori* to antibiotics in a particular region, extension ET administration of drugs bismuth fourth component in the standard scheme ET, using sequential circuit ET, ET levofloxacin triple, double doses of more potent proton pump inhibitors, probiotics and in particular, *Saccharomyces boulardii* during ET allows not only significantly reduce the incidence of adverse events, but also to increase the efficiency of standard circuits.

Key words: eradication of *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, bismuth preparations, antibiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii*.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Kazyulin A.N. Possibilities of increasing the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 8–14.

С момента открытия В.Маршалл и Дж.Уоррен этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* прошло более 30 лет, это привело к новому взгляду на теоретические вопросы и способствовало разработке и внедрению новых алгоритмов диагностики и лечения заболеваний гастродуоденальной зоны. Распространенность *H. pylori* достигает 50–80%, причем в развивающихся странах Африки и Азии она составляет 80–90%, среди жителей Восточной Европы, Южной Америки – 40–80%, в развитых странах Европы и Северной Америки – 25–40% [1–4]. Россия, к сожалению, относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. В Москве этот показатель составляет, по данным разных исследований, от 60,7 [5] до 88% [6], в Санкт-Петербурге – 63,6% [7], в Восточной Сибири – около 90% [8].

У 70–80% инфицированных *H. pylori* длительно протекает как латентная инфекция и не сопровождается какими-либо симптомами [9]. В то же время в развитии болезни инфицированность *H. pylori* рассматривается в качестве этиологического фактора у 90–100% больных с атрофическим гастритом, 70–80% пациентов с язвенной болезнью желудка и 90–100% – двенадцатиперстной кишки, 80% лиц с аденокарциномой, 40–75% – мальтмой желудка, 50% пациентов с функциональной диспепсией [5, 10–12]. В настоящее время постулируется, что то или иное заболевание развивается при сочетании ряда факторов организма человека и *H. pylori*, влияющих на адгезию бактерии к эпителию слизистой оболочки антрального отдела желудка, ответ организма на инфекцию и развитие воспаления. При этом существенную роль играют общее состояние иммунитета, состав желудочной слизи, количество рецепторов адгезии, вирулентность штамма микроорганизма. Наиболее важными факторами организма человека называют полиморфизм кластера гена интерлейкина (ИЛ)-1, способствующего гиперпродукции провоспалительного цитокина ИЛ-1β, рецепторы ад-

гезии *H. pylori* (антигены группы крови Lewis b и др.). Наибольшей адгезивностью характеризуются CagA⁺- и VacA⁺-штаммы *H. pylori*, наряду с этим придается значение адгезинам Ice A, Bab A, SabA, OipA. Мутации молекул адгезии AlpA и AlpB ассоциируются с более выраженным воспалением [12, 13].

Кроме того, на основании многочисленных исследований показано, что значимость данного инфекта не ограничена только заболеваниями гастродуоденальной зоны, ему придается более существенное значение в клинической медицине [2, 14].

Соответственно, противовоспалительная и антихеликобактерная терапия является обоснованной при любом заболевании, ассоциированном с *H. pylori*, причем постоянно ведется поиск наиболее эффективных схем эрадикации, направленных на повышение показателей эрадикации при уменьшении частоты нежелательных явлений. Данной проблемой занимаются многочисленные гастроэнтерологические сообщества, наиболее известным является Маастрихтский консенсус Европейской исследовательской группы по изучению *H. pylori*, созданной в 1987 г. Последний консенсусный документ – Маастрихтское IV/Флорентийское соглашение – было опубликовано в 2012 г [15]. В то же время выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазольным препаратам, наличие в регионе конкретного препарата [14], вследствие этого в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. В России такими документами являются Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [16] и Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) [17].

Согласно данным рекомендациям показаниями для обязательного проведения эрадикационной терапии (ЭТ) *H. pylori* служат: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии заболевания; MALT-лимфома желудка; гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; состояние после операции по поводу рака желудка и эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований. Назначение ЭТ рекомендовано при следующих заболеваниях и состояниях: хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе атрофический; необходимость длительного приема ингибиторов протонной помпы (ИПП); аутоиммунная тромбоцитопения; железодефицитная анемия (при отсутствии других причин); желтуха пациента, в том числе имеющего близких родственников, которые страдают раком желудка (после консультации врача и при отсутствии противопоказаний).

Схемы проведения эрадикационной терапии

Схема тройной терапии 1-й линии ЭТ (ИПП + кларитромицин + амоксициллин/метронидазол) остается одной из самых востребованных в мире. Однако высокий уровень устойчивости к метронидазолу делает необоснованным широкое применение препарата в схемах тройной терапии в России. В последнее время отмечено, что эффективность схемы ИПП + кларитромицин + амоксициллин снизилась до 70–85% [18]. В недавнем анализе результатов использования данного режима в ряде стран показано, что в среднем эффективность ее составляет около 70% [19]. В исследовании, которое проведено на нашей кафедре, эффективность схемы, назначаемой в течение 7 дней, составила 71,8% [20]. В другом российском исследовании 10-дневное назначение данной тройной схемы было эффективным в 73,3% случаев [21]. Необходимо отметить, что в ряде работ последних лет сохраняется достаточно высокий уровень эрадикации при использовании данной тройной схемы. Так, по данным метаанализа 32 исследований в Испании, включивших 4727 пациентов, при использовании схемы ИПП + кларитромицин + амоксициллин в течение 14 дней эффективность эрадикации составляла 83% (81–86%) [22].

Естественно, выявление причин снижения эффективности, оптимизация ЭТ остается одной из ведущих проблем современной гастроэнтерологии. Считается, что успешность эрадикации на 30% зависит от антибактериальной резистентности [14]. Доказано, что резистентность к кларитромицину является существенным фактором к недостаточной эффективности ЭТ. Эксперты Маастрихт IV рекомендовали не применять кларитромицин, если порог резистентности *H. pylori* к этому антибиотику достигает 15–20% [15]. Вместе с тем накоплен опыт исследований из разных регионов России, которые свидетельствуют о том, что устойчивость к кларитромицину не достигла тех значений, которые могут оказать влияние на эффективность стандартной тройной терапии. Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину составили от 5 до 11% [23].

Пролонгация ЭТ является самым распространенным и изученным способом повышения эффективности лечения, однако растущая антибиотикорезистентность снижает актуальность данного пути. Так, если ранее в соответствии с мнением экспертов консенсуса Маастрихт III (2005 г.) пролонгация ЭТ с 7 до 10–14 дней повышала уровень эффективности на 12%, то, согласно с рекомендациям Маастрихт IV, этот прием обеспечивает всего 5–6% преимуществ при увеличении стоимости лечения [15]. Однако в российских условиях при исключении из схем 1-й линии ЭТ метронидазола и отсутствии превышения критического уровня резистентности к кларитромицину данный путь может дать большую степень преимущества.

С учетом положений консенсуса Маастрихт IV PGA и Научное общество гастроэнтерологов России [16, 17] предлага-

ют в качестве модификации ЭТ 1-й линии с кларитромицином введение препаратов висмута четвертым компонентом. Эти рекомендации основаны на рандомизированных исследованиях, в частности, работы Q.Sun [24], выявившей повышение эффективности ЭТ на 15,4% и потенциальное преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину при увеличении длительности стандартной тройной ЭТ с 7 до 14 дней с дополнительным включением препарата висмута. В то же время в специально спланированном недавнем исследовании висмутсодержащая классическая квадротерапия не привела к приросту эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней [83,5 и 87,7% соответственно (ITT; $p > 0,05$)]. Это предполагает специфическое повышение эффективности лечения именно за счет преодоления резистентности *H. pylori* к кларитромицину путем введения препарата висмута в схему ЭТ [25]. В отечественных исследованиях, в том числе проведенных на нашей кафедре, введение висмута трикалия дицитрата способствует увеличению эффективности ЭТ на 20,0% [2, 20, 26]. Соответственно, назначение данной квадросхемы при 14-дневном режиме лечения позволяет достичь эрадикации у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов – у 84,6%, что приближается к оптимальному результату [2, 20]. Результаты Кохрановского обзора, включившего 75 исследований эффективности тройной ЭТ, свидетельствуют, что независимо от типа и дозы антибиотиков рост продолжительности ЭТ с 7 до 14 дней увеличил уровень эрадикации (45 исследований) с 72,9 до 81,9%, эффективность эрадикации при длительности ЭТ 7 и 10 дней (24 исследования) составила 75,7% против 79,9% [27].

Последовательная ЭТ (первые 5 дней – ИПП + амоксициллин, последующие 5 дней – ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол) является одной из наиболее изучаемых схем. Введение данной схемы объясняется следующими рассуждениями. В популяции преобладают микст-штаммы. В течение первых 5 дней уничтожаются кларитромицин-резистентные штаммы, в течение последующих 5 дней – прочие, с учетом действия кларитромицина на биопленки. В рамках консенсуса Маастрихт IV данный протокол ЭТ регламентируется в качестве альтернативной схемы 1-й линии в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [15]. Анализ результатов современных исследований доказывает высокую эффективность данной схемы ЭТ, что подтверждается результатами недавнего систематического обзора, целью которого был анализ данных 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), опубликованных за период с 2008 по 2012 г., посвященных сравнению последовательной и тройной схем ЭТ. Более высокая эффективность последовательной терапии была отмечена в 12 исследованиях, в 4 – существенной разницы выявлено не было, и только в 1 исследовании тройная терапия была эффективней последовательной [28]. Преимущества последовательной схемы ЭТ над 10-дневной тройной доказано в метаанализе, включившем 46 РКИ. По его результатам эффективность последовательной терапии составила 84,3% (79,8–88,4%) у 5666 пациентов против 75,3 (69,6–77,9%) при использовании тройной 10-дневной схемы у 7866 больных [29].

Использование тройной ЭТ с левофлоксацином в качестве схемы 2-й линии является крайне перспективным. Так, данные метаанализа свидетельствуют, что этот протокол обеспечивает более высокий уровень эрадикации, чем квадротерапия на основе препаратов висмута (81 и 70% соответственно), после неудачи режима классической тройной терапии [30].

Анализируя пути оптимизации ЭТ, необходимо учитывать, что внутренняя среда желудка влияет на успешность эрадикации *H. pylori*, так как бактерия находится в нереп-

лицирующемся, но жизнеспособном состоянии (т.е. становится фенотипически резистентной), когда окружающая ее среда имеет pH от 3 до 6 [31, 32]. Повышение pH более 6 дает бактериям возможность перейти в репликативное состояние, когда они становятся чувствительными к амоксициллину и кларитромицину, причем на данном уровне pH отмечается наибольшая устойчивость амоксициллина и кларитромицина [32]. Соответственно, при уровне внутрижелудочного pH < 4,0 менее 10% продолжительности суток и/или при среднесуточном pH > 6,0 эрадикация *H. pylori* отмечается практически облигатно вне зависимости от резистентности к антибактериальным препаратам [33]. Это подтверждается результатами мониторинга pH в желудке лиц на 6-й день эффективной и неэффективной тройной ЭТ. Так, средняя величина pH у пациентов с эффективной ЭТ была 6,4 (5,0–7,6), что достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием эрадикации – 5,2 (2,2–6,2), $p=0,0131$, при этом доля времени с внутрижелудочным pH < 4,0 у пациентов с успешной эрадикацией была существенно ниже – 0,5% (0,0–31,6%) против 26,7% (6,0–72,2%), $p=0,0017$, у лиц с неэффективной ЭТ (M.Sugimoto, 2007). Эти данные подтверждают, что эффективность ЭТ напрямую зависит от подавления pH в желудке [31].

Результаты значительного числа контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что использование двойных доз ИПП в 7-дневных тройных схемах дает до 25% преимущества относительно обычных доз [34]. Данные эффекты стали теоретическим обоснованием для введения в практику ЭТ с использованием двойных доз ИПП (омепразол, эзомепразол и рабепразол 20 мг, лансопразол 30 мг и пантопразол 40 мг 2 раза в день), что стало базой для всех эрадикационных схем, а это является простым, безопасным и эффективным решением проблемы снижающейся эффективности стандартной терапии 1-й линии. Перспективность данного пути подтверждалась и результатами метаанализа 6 исследований (с участием 1703 больных), в которых изучалась эффективность ЭТ при применении 7-дневной тройной терапии 1-й линии с кларитромицином и амоксициллином (5 исследований) и кларитромицином и тинидазолом (1 исследование) в сочетании со стандартными и двойными дозами ИПП. Метаанализ доказал, что двойные дозы ИПП дают в среднем 8% преимущества над стандартными дозами ИПП (отношение шансов – ОШ 1,09; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,17) [35]. Причем в преддверии появления в мае 2012 г. официального документа Маастрихт IV, имеющего и постулат о преимуществе двойных доз ИПП в пределах 8% (P.Malfertheiner, 2012), данный путь модификации ЭТ был отражен PGA [15] и нашей кафедрой [36].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной кислотосупрессивной терапии для повышения уровня эрадикации нашла свое отражение и в последнем метаанализе (35 исследований, 5998 пациентов), показавшем достоверные преимущества более мощных ИПП (эзомепразола и рабепразола) перед ИПП первых генераций в эрадикационных схемах. Анализ 20 исследований, включивших 1795 пациентов группы рабепразола и 1969 пациентов групп других ИПП, показал 80,5% успешной эрадикации в группах рабепразола и 76,2% успешной эрадикации в группах других ИПП. ОШ эффективной эрадикации – 1,21 (95% ДИ 1,02–1,42) в пользу рабепразола. Анализ 12 исследований, включивших 1240 пациентов группы эзомепразола и 1358 пациентов групп других ИПП, выявил 82,3% успешной эрадикации в группах эзомепразола и 77,6% успешной эрадикации в группах других ИПП. ОШ эффективной эрадикации – 1,32 (95% ДИ 1,01–1,73) в пользу эзомепразола [37].

Огромное количество бактерий в желудке человека, длительный период персистирования инфекции *H. pylori* приводят к тому, что формируется микст-бактериальная популяция бактерий, когда часть субпопуляций, даже весьма

малочисленных, может иметь резистентность к разным антибиотикам. Поэтому при использовании только одного препарата небольшая устойчивая к нему популяция бактерий может выжить и реколонизировать желудок. Однако вероятность двойной резистентности у одного штамма *H. pylori* очень низка. К числу методов, позволяющих решать эту проблему, относится одновременное использование нескольких антибиотиков (один из которых, скорее всего, уничтожит резистентный штамм) [36], что и нашло свое отражение во всех имеющихся рекомендациях.

Одновременное применение двух антибактериальных препаратов продолжительностью до 14 дней не может не оказывать влияния на микробиоценоз кишечника, особенно если он был исходно нарушен. Побочные эффекты, возникающие при применении антибиотиков, такие как тошнота, извращение вкуса, неустойчивый стул и антибиотикоассоциированная диарея (ААД), являются важными факторами, уменьшающими комплаенс пациентов и приводящими к досрочному прекращению терапии, что закономерно ведет к снижению эффективности ЭТ [38, 39]. Так, по данным, полученным на нашей кафедре, частота ААД у 75 пациентов, получавших антибиотикотерапию, в том числе и при проведении ЭТ, составила 12% (ДИ 95% 4,5–19,5) [40].

Место пробиотиков при проведении ЭТ

Данные эффекты делают логичным использование пробиотиков при проведении ЭТ. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. К пробиотикам относят многие штаммы облигатных бифидобактерий и лактобацилл, а также не свойственные человеку виды, доказавшие *in vivo* свое пробиотическое действие, эффективность и безопасность (*Saccharomyces boulardii*). Пробиотики конкурируют с патогенной микрофлорой, обладая адгезией к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и взаимодействуя с эпителиоцитами, но также обладают иммуномодулирующим эффектом [39]. Метаанализ, включивший 22 исследования, выявил существенное снижение риска ААД и клостридиальной инфекции (относительный риск – ОР 0,3966; 95% ДИ 0,27–0,57, $p<0,05$) [41]. При метаанализе 25 рандомизированных клинических исследований по использованию пробиотиков для профилактики ААД выявлено, что только *S. boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* GG достоверно снижали частоту ААД, при этом *S. boulardii* показали эффективность и для профилактики диареи, связанной с *Clostridium difficile* [42]. По данным, полученным на нашей кафедре, назначение пробиотиков снижает риск ААД с 12 до 0,7%, $p<0,05$ [43].

При условии кислотоустойчивости штамма, которая доказана для *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, пробиотики могут оказывать и прямое антагонистическое действие в отношении *H. pylori*. Они могут конкурировать с *H. pylori* за питательные вещества и рецепторы адгезии, вырабатывать метаболиты, подавляющие его рост (летучие жирные кислоты, молочную кислоту, перекись водорода, пироглютамат). Многие штаммы вырабатывают антибактериальные субстанции, которые ингибируют рост других микроорганизмов. Кроме того, пробиотики играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки. Соответственно, пробиотики оказывают в отношении *H. pylori* бактериостатическое и бактерицидное действие, они снижают адгезию *H. pylori* к слизистой оболочке антрального отдела желудка, снижают активность уреазы, двигательную активность *H. pylori* [44, 45].

Данные многочисленных исследований вошли в четвертую редакцию Маастрихтских соглашений, где указано, что некоторые пробиотики продемонстрировали многообещающие результаты при использовании в качестве

адьювантной терапии (снижают частоту побочных эффектов). Это положение нашло свое отражение в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации, в которых отдельно отмечена роль пробиотиков в снижении риска ААД и уменьшении воспалительных изменений, вызванных *H. pylori* [46].

В тексте комментариев Маастрихтского соглашения упоминается положительный эффект лактоферрина и отдельно выделен метаанализ, с помощью которого выявлено существенное снижение побочных эффектов на фоне проведения ЭТ при адьювантном назначении *S. boulardii* (ОР 0,46; 95% ДИ 0,3–0,7) [47]. В клинических рекомендациях РГА в числе методов, позволяющих увеличить эффективность стандартной тройной терапии, имеется и целесообразность добавления к данной терапии пробиотика *S. boulardii* [16].

S. boulardii – тропический штамм дрожжевых грибов, выделенный впервые из сока личи и мангостана французским исследователем Генри Буларди в 1923 г, который обратил внимание, что выходцы из Юго-Восточной Азии жуют кожуру личи в попытке контролировать симптомы холеры. *S. boulardii* не является патогеном, не оказывает системного воздействия на организм человека и проходит транзитом через желудочно-кишечный тракт и полностью выводится в течение 2–5 дней. Род *S. boulardii*, являясь сахаромикетами, относится к эукариотам – высшим одноклеточным организмам, так как обладает истинными ядрами, окруженными ядерными мембранами. Они отличаются от бактерий-прокариотов, имеющих более простое строение, так как устойчивы к действию антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. Подобная устойчивость проявляется ко всем группам антибиотиков в концентрациях, намного более высоких, чем обычно применяются в терапевтической практике. Эта стойкость является генетически детерминированной, не подвергается модификации или передаче другим микроорганизмам. Данное положение весьма важно в условиях растущей резистентности *H. pylori* к антибиотикам, поскольку проблема ее формирования из-за возможного переноса плазмид при использовании бактериальных пробиотиков весьма актуальна. Впервые зарегистрированные в качестве препарата в 1961 г. [48–50], на сегодняшний день известны более чем в 100 странах мира под разными названиями, в России *S. boulardii* знают как препарат Энтерол.

Эффект *S. boulardii* осуществляется за счет 3 механизмов: люминальное действие (в просвете кишки), трофическое и противовоспалительное действие. В пределах кишечного просвета *S. boulardii* действует на патогенные токсины, осуществляет протекцию физиологии клеток, взаимодействует с нормальной микробиотой, восстанавливает уровни короткоцепочечных жирных кислот. *S. boulardii* является иммунным регулятором как в просвете кишки, так и в организме в целом [51]. Большинство исследователей рассматривают *S. boulardii* как агент, потенциально влияющий на колонизацию слизистой оболочки желудка *H. pylori* [48]. В недавнем исследовании установлено, что *S. boulardii* снижает адгезию *H. pylori* к эпителию желудка и двенадцатиперстной кишки за счет действия нейраминидазы *S. boulardii*, которая уменьшает концентрацию α 2,3-связанной сиаловой кислоты на поверхности эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки, связывающей *H. pylori* с эпителием [52]. Есть мнение, что антихеликобактерное действие *S. boulardii* реализуется за счет морфологических изменений в клетках *H. pylori* [53]. Кроме того, как было указано выше, короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота, образующиеся в результате метаболизма углеводов пробиотиками, способствуют снижению pH, оказывают важную роль в уменьшении pH [54], что сопровождается разрушением уреазы *H. pylori* и гибелью микроорганизма [55]. Очевидно, что данный механизм в условиях

приема ИПП действует в отношении резидентной флоры кишечника в качестве фактора профилактики ААД и клостридиальной инфекции.

Кроме того, пробиотики укрепляют защитный барьер слизи, усиливая синтез муцина, и могут оказывать модулирующее действие на продукцию противовоспалительных цитокинов, что сопровождается уменьшением активности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. *S. boulardii* воздействует на сигнальный путь NF- κ B, стимулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов [51]. *S. boulardii* может препятствовать прикреплению патогенных микроорганизмов к кишечному эпителию и интерферировать патогенные токсины за счет синтеза протеаз и фосфатаз, тем самым ингибировать рост многих патогенов. Возможно, на этом отрезке кишки *S. boulardii* разрушает жизнеспособные *H. pylori*, которые выделяются с калом и фекально-оральным путем вызывают реинфекцию, поддерживая высокую колонизацию *H. pylori* в слизистой оболочке желудка [48].

S. boulardii совместно с нормальной микрофлорой, а иногда в качестве «суррогата» нормальной микрофлоры, пока последняя не восстановилась, способствует повышению уровня короткоцепочечных жирных кислот (особенно бутирата), которые являются важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающей стабильность состава кишечной микрофлоры, одного из механизмов поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки. Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке и ведет к уменьшению диареи [48, 51]. Трофическое и противовоспалительное действие *S. boulardii* осуществляется за счет выработки полиаминов (спермина и спермидина), которые увеличивают всасывание глюкозы энтероцитами, повышают активность дисахаридаз кишечного эпителия, что улучшает всасывание углеводов, способствуют созреванию энтероцитов [48, 51]. Также повышается местный иммунитет путем активации комплемента и повышения секреции иммуноглобулина А в криптах и на поверхности кишечного эпителия, уменьшается продукция провоспалительных цитокинов путем блокады ERK1/2 и MAP-киназы, которые стимулируют синтез ИЛ-8, пролиферацию и апоптоз [48, 51]. *S. boulardii* может уменьшать выраженность мукозита, восстанавливать транспорт жидкости, стимулировать продукцию протеинов и энергии [51].

В настоящее время опубликовано значительное число рандомизированных клинических исследований и метаанализов, результаты которых свидетельствуют о том, что *S. boulardii* существенно улучшает переносимость ЭТ и частоту побочных лекарственных воздействий, увеличивает эффективность разных схем ЭТ. Первенство в этом вопросе принадлежит E.Cremonini и соавт., которые впервые изучили действие дрожжевых грибов и пробиотиков на эрадикацию *H. pylori*. В тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании на параллельных группах 85 бессимптомных носителей *H. pylori* были рандомизированы на 3 группы для проведения 14-дневных режимов терапии: *S. boulardii*, *L. acidophilus* + *Bifidobacterium lactis*, плацебо. Все пациенты получали 7-дневную тройную ЭТ (рабепразол 20 мг, кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг дважды в день). В конце 2-й недели частота эрадикации *H. pylori* была практически одинакова во всех группах. Однако частота ААД была существенно ниже в группе *S. boulardii* (5%), чем в группах пациентов, получавших другие пробиотики и плацебо (30%) [56].

В мультицентровом проспективном исследовании 376 пациентов с язвенной болезнью и неязвенной диспепсией, получавших 14 дней ЭТ омепразолом, кларитромицином и амоксициллином, были рандомизированы в группу для получения *S. boulardii* 500 мг 2 раза в день к ЭТ и

контрольную, пациенты которой пробиотика не получали. Во время проведения ЭТ частота диареи в основной группе составила 5,9%, в то время как у больных контрольной группы она отмечалась в 11,5% случаев ($p=0,049$). В последующем диарея наблюдалась в 1,0 и 3,8% случаев ($p=0,09$). В данном исследовании также не были выявлены существенные различия в эффективности ЭТ [57].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании под наблюдением находились 124 пациента с *H. pylori*-ассоциированной диспепсией, которые получали 14-дневную тройную терапию (лансопризол 30 мг, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день). Они были рандомизированы для получения дополнительно 1000 мг *S. boulardii* в течение 14 дней или плацебо. Эффективность ЭТ была выше в основной группе по сравнению с плацебо-группой (71,0% против 59,7%), однако, несмотря на различие в 11,3%, оно было статистически недостоверным ($p>0,05$). Диарея регистрировалась у 14,5 и 30,6% соответственно ($p<0,05$). Чувство дискомфорта в эпигастральной области сохранялось у 14,5 и 43,5% соответственно ($p<0,01$). Выраженность диспепсии по шкале Glasgow Dyspepsia Questionnaire после лечения была $1,38\pm 1,25$ (0–5) и $2,22\pm 1,44$ (0–6) соответственно ($p<0,01$) [58].

По данным метаанализа, проведенного H.Szajewska и соавт. и опубликованного в 2010 г., который включал результаты 14 РКИ, было доказано, что дополнительное назначение *S. boulardii* способствует повышению эффективности ЭТ [47]. Все больные получали стандартную тройную терапию на основе кларитромицина. В целом 460 человек дополнительно принимали *S. boulardii* в суточной дозе 500, 750, 1000 мг. Пациенты, отнесенные к контрольной группе ($n=455$), получали плацебо. Частота эрадикации *H. pylori* у участников основной группы в среднем составила 80%, в то время как в контрольной группе ее уровень был 71%, т.е. разница составила 9%. Различия были статистически достоверны, для основной группы $OR=1,13$ (95% ДИ 1,05–1,21; $p=0,001$). Нежелательные лекарственные реакции отмечены в 12,9 и 24,3% случаев соответственно, таким образом, добавление *S. boulardii* к схеме тройной ЭТ способствовало снижению данных реакций приблизительно в 2 раза ($OR\ 0,46$; 95% ДИ 0,3–0,7). Диарея регистрировалась в 5,6 и 12,2% случаев соответственно. Необходимо отметить, что на результаты именно этого метаанализа ссылались эксперты консенсуса Маастрихт IV в рекомендации использования пробиотиков при проведении ЭТ (P.Malfertheiner, 2010).

В 2015 г. H.Szajewska и соавт. опубликовали результаты нового метаанализа, включившего 11 рандомизированных клинических исследований, посвященных данной проблеме. Всего в этих исследованиях наблюдались 2200 пациентов, получавших стандартную тройную терапию. Среди 853 больных, дополнительно получавших *S. boulardii*, эффективность ЭТ составляла 80% (95% ДИ 77–82), в то время как в контрольной группе она была на уровне 71% (95% ДИ 68–74), т.е. и в данном анализе использование *S. boulardii* увеличило эффективность ЭТ на 9%. Для основной группы $OR=1,11$; 95% ДИ 1,06–1,17. Прием *S. boulardii* существенно снижал риск нежелательных лекарственных реакций ($OR=0,44$; 95% ДИ 0,31–0,64), в частности диареи ($OR=0,51$; 95% ДИ 0,42–0,62) и тошноты ($OR=0,6$; 95% ДИ 0,44–0,83) [59].

С 1984 г. около 250 млрд человек прошли лечение *S. boulardii*, а их эффективность, безопасность и хорошая переносимость на сегодняшний день подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Изложенное обуславливает широту спектра клинического применения препарата, содержащего *S. boulardii*, производства Biocodex (Франция), в том числе и в качестве средства, обеспечивающего повышение эффективности

ЭТ, которая подтверждена, как было показано ранее, на самом высоком уровне.

Суммируя сказанное, можно сделать вывод, что процесс повышения эффективности ЭТ является многофакторным и включает в себя, наряду с несомненной целесообразностью следования рекомендациям международных и национальных гастроэнтерологических сообществ, разработанных на основании многочисленных клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины и региональных особенностей, ряд других путей. В качестве данных мер можно назвать учет резистентности *H. pylori* к антибиотикам в конкретном регионе, пролонгацию ЭТ, введение препаратов висмута четвертым компонентом в стандартную схему ЭТ, использование последовательной схемы ЭТ, а также тройной ЭТ с левофлоксацином, двойных доз более мощных ИПП. Новым прорывом можно назвать доказательство высокой эффективности использования пробиотиков и, в частности, *S. boulardii* при проведении ЭТ, позволяющее не только существенно уменьшить частоту нежелательных явлений, но и увеличить эффективность стандартных схем ЭТ.

Литература/References

1. Калинин А.В. Хронический гастрит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2007; с. 59–92. / Kalinin A.V. Khronicheskii gastrit. Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie. M.: Miklosh, 2007; s. 59–92. [in Russian]
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
3. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl. 1): 1–6.
4. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 1–8.
5. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7. / Lazebnik L.B., Vasil'ev Yu.V., Shcherbakov P.L. i dr. *Helicobacter pylori*: rasprostranennost', diagnostika i lechenie. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 2: 3–7. [in Russian]
6. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 2: 25–30. / German S.V., Zykova I.E., Modestova A.V., Ermakov N.V. Rasprostranennost' infektsii *H. pylori* sredi naseleniya Moskvy. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010; 2: 25–30. [in Russian]
7. Барышников Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. В кн.: Гастроэнтерология. Болезни взрослых. Под общ. ред. Л.Б.Лазебника, П.Л.Щербакова. М.: МК, 2011; с. 103. / Baryshnikov N.V., Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Sovremennye aspekty sostoyaniya problemy *Helicobacter pylori*-assotsirovannykh zabolevaniy. V kn.: Gastroenterologiya. Bolezni vzroslykh. Pod obshch. red. L.B.Lazebnika, P.L.Shcherbakova. M.: MK, 2011; s. 103. [in Russian]
8. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (3): 38–41. / Tsukanov V.V., Khomenko O.V., Rzhavicheva O.S. i dr. Rasprostranennost' *Helicobacter pylori* i GERB u mongoloidov i evropeoidov vostochnoi Sibiri. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009; 19 (3): 38–41. [in Russian]
9. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 363 (6): 595–6.
10. Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. РМЖ. 2013; 31: 1638–41. / Loranskaia I.D., Rakitskaia L.G., Mamedova L.D. Problemy lecheniya khelikobakternoi infektsii. RMZh. 2013; 31: 1638–41. [in Russian]
11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.А. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. Посobie dlya vrachei. РГА. М., 2009. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.A. Khronicheskii gastrit, vyzvannyi infektsiei *Helicobacter pylori*: diagnostika, klinicheskoe znachenie, prognoz. Posobie dlya vrachei. RGA. M., 2009. [in Russian]
12. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. и др. Хронический гастрит. Методические рекомендации. М.: ЦНИИГ, 2011. / Lazebnik L.B., Bordin D.S. i dr. Khronicheskii gastrit. Metodicheskie rekomendatsii. M.: TsNIIG, 2011. [in Russian]
13. Delahay R, Ruge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 9–15.
14. Старостин Б.Д. Повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях. Практические рекомендации и схемы терапии. Под ред. Е.И.Ткаченко. СПб.: Инфо Ол, 2015. / Starostin B.D. Povyshenie effektivnosti eradikatsii *Helicobacter pylori* pri *Helicobacter pylori*-

- assotsiirovannykh zabolevaniyakh. Prakticheskie rekomendatsii i skhemy terapii. Pod red. E.I.Tkachenko. SPb: Info OI, 2015. [in Russian]
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646–64.
16. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Комитет по подготовке проекта рекомендаций: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. РЖТК. 2012; 22 (1): 87–9. / Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. Komitet po podgotovke proekta rekomendatsii. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. RZhGGK. 2012; 22 (1): 87–9. [in Russian]
17. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение). Эксперим. и клин. Гастроэнтерология. 2013; 5: 3–11. / Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. i dr. Standarty diagnostiki i lechenia kislotozavisimyykh i assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (piatoe Moskovskoe soglasenie). Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2013; 5: 3–11. [in Russian]
18. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2007; 102 (8): 1808–25.
19. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. GUT 2010; 59 (8): 1143–53.
20. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2012; 8: 92–7. / Maev I.V., Samsonov A.A., Korovina T.I. i dr. Vismuta trikaliia ditsitrat povyshayet effektivnost' antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2012; 8: 92–7. [in Russian]
21. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Khomeriki SG. Influence of Bismuth on Gastritis Healing and Effectiveness of *Helicobacter pylori* Eradication. Helicobacter 2010; 15: 343.
22. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34 (11–12): 1255–68.
23. Лапина Т.Л., Митугулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. РЖТК. 2013; 23 (5): 74–80. / Lapina T.L., Mitugulina E.R., Ivashkin V.T. Ratsional'nyi vybor eradikatsionnoi terapii infektsii *Helicobacter pylori*. RZhGGK. 2013; 23 (5): 74–80. [in Russian]
24. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. Helicobacter 2010; 15 (3): 233–8.
25. Yoon JH, Baik GH, Kim YS et al. Comparison of the Eradication Rate between 1- and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication. Gut Liver 2012; 6 (4): 434–9.
26. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2012; 5: 99–106. / Bordin D.S., Masharova A.A., Khomeriki S.G. Khronicheskii gastrit: sovremenniy vzglad na staruiu problemu. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2012; 5: 99–106. [in Russian]
27. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database Syst Rev 2013; 12: CD008337.
28. Kate V, Kalayarasan R, Ananthakrishnan N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review of recent evidence. Drugs 2013; 73 (8): 815–24.
29. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ 2013; 7 (347): f4587.
30. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23 (1): 35–44.
31. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем. Фарматека. 2013; 10: 11–7. / Kucheriavyy Yu.A., Barkalova E.V. Vyrazhenost' kislotosuppressivnogo deistviia ingibitorov protonnoi pompy i effektivnost' sovremennykh eradikatsionnykh skhem. Farmateka. 2013; 10: 11–7. [in Russian]
32. Scott D, Weeks D, Melchers K et al. The life and death of *Helicobacter pylori*. Gut 1998; 43 (Suppl. 1): S56–S60.
33. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. Helicobacter 2007; 12 (4): 317–23.
34. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. J Clin Gastroenterol 2004; 38 (6): 503–6.
35. Villoria A, Garcia P, Calvet X et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28 (7): 868–77.
36. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Двойные дозы ингибиторов протонной помпы – путь повышения эффективности тройной антихеликобактерной терапии первой линии. Лечебное дело. 2012; 1: 36–42. / Kucheriavyy Yu.A., Barkalova E.V. Dvoynye dozy ingibitorov protonnoi pompy – put' povysheniia effektivnosti troinoi antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. Lechebnoe delo. 2012; 1: 36–42. [in Russian]
37. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36 (5): 414–25.
38. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2011; 2: 3–10. Sablin O.A., Mikhailov N.V., Iurin M.V. i dr. Faktory, opredeliayushchie effektivnost' eradikatsionnoi terapii *Helicobacter pylori*-assotsiirovannykh zabolevaniy. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2011; 2: 3–10. [in Russian]
39. Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г. Роль пробиотиков в лечении заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*. Врач. 2015; 3. / Bordin D.S., Kolbasnikov S.V., Kononova A.G. Rol' probiotikov v lechenii zabolevaniy, assotsiirovannykh s *H. pylori*. Vrach. 2015; 3. [in Russian]
40. Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А., Казюлин А.Н. и др. Распространенность антибиотико-ассоциированной диареи. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; 5: 58. / Ivashkina N.Yu., Samsonov A.A., Kaziulin A.N. i dr. Rasprostranennost' antibiotiko-assotsiirovannoi diarei. Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2008; 5: 58. [in Russian]
41. Cremonini F, di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (8): 1461–7.
42. McFarland LV. Metaanalysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006 (Suppl.); 101 (4): 812–22.
43. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А. и др. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 2: 75–8. / Maev I.V., Ivashkina N.Yu., Samsonov A.A. i dr. Vozmozhnosti profilaktiki idiopatcheskoi antibiotoikoassotsiirovannoi diarei u vzroslykh. Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2009; 2: 75–8. [in Russian]
44. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. J Nutr 2007; 137 (8): 812S–818S.
45. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de la Cruz-Herrera CE, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol 2014; 20 (6): 1450–69.
46. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. J Clin Gastroenterol 2012; 46 (6): 468–81.
47. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32 (9): 1069–79.
48. Дехнич Н.Н., Бобылев А.А. *Saccharomyces boulardii* в терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2015; 1: 39–42. / Dekhnic N.N., Bobylev A.A. *Saccharomyces boulardii* v terapii *Helicobacter pylori*-assotsiirovannykh zabolevaniy. Consilium Medicum. Gastroenterologia (Suppl.). 2015; 1: 39–42. [in Russian]
49. Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. Consilium Medicum. 2005; 4. / Shifrin O.S. Antibiotikoassotsiirovannye porazheniya kishchechnika. Consilium Medicum. 2005; 7 (4). [in Russian]
50. Goulet O. *Saccharomyces boulardii*. Arch Pediatr 2009; 16 (Hors serie N 1): 1–14.
51. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol 2010; 16 (18): 2202–22.
52. Sakarya S, Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for α2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells. APMIS 2014; 122 (10): 941–50.
53. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. Eur J Pediatr 2009; 168: 253–65.
54. Vandenbergh PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. FEMS Microbiol Rev 1993; 12: 221–38.
55. Midolo PD, Lambert JR, Hull R et al. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. J Appl Bacteriol 1995; 79: 475–9.
56. Cremonini F, di Caro S, Covino M et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2744–9.
57. Duman DG, Bor S, Oztemiz O et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17 (12): 1357–61.
58. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. Helicobacter 2007; 12: 309–16.
59. Szajewska H, Horvat A, Kolodziel M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41 (12): 1237–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Казюлин Александр Нисонович – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru

Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца

И.А.Комиссаренко^{✉1}, С.В.Левченко¹, О.М.Михеева²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

В статье приведен обзор литературы, посвященный проблеме полиморбидности, лечению сочетанной патологии: ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, подбору оптимальной терапии. Акцент сделан на применении ингибиторов протонной помпы как основного метода лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

✉komissarenko@mail.ru

Для цитирования: Комиссаренко И.А., Левченко С.В., Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 15–19.

The use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease to ischemic heart disease

I.A.Komissarenko^{✉1}, S.V.Levchenko¹, O.M.Mikheeva²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

The article provides an overview of the literature on the problem of polymorbidity treatment of comorbidity: coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease, the selection of the optimal therapy. Emphasis is placed on the use of proton pump inhibitors as the primary method of treatment of gastroesophageal reflux disease.

Key words: ischemic heart disease, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

✉komissarenko@mail.ru

For citation: Komissarenko I.A., Levchenko S.V., Mikheeva O.M. The use of proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease to ischemic heart disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 15–19.

При выборе лекарственного препарата врач руководствуется патогенетическими механизмами основного заболевания и наличием сопутствующей патологии [1].

В связи с совершенствованием диагностических возможностей, а также наряду с так называемым накоплением болезней с возрастом в большинстве клинических случаев присутствует сопутствующая (коморбидная) патология [2]. Проблема коморбидности широко обсуждается у разных категорий пациентов [3, 4], а ее причинами могут быть анатомическая близость пораженных органов, временная причинно-следственная связь между болезнями и др.

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) встречается в 35–40% случаев и занимает 2-е место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) [5, 6]. По другим данным, распространенность ГЭРБ среди лиц с ИБС, верифицированной с помощью коронароангиографии, варьирует от 30 до 50% [7].

Если заболевания развиваются на соматически отягощенном фоне (как, например, при сочетании ГЭРБ и ИБС, особенно у больных старших возрастных групп), то это вызывает дополнительные сложности в диагностике, тактике ведения данного контингента пациентов независимо от возраста, в частности, подборе адекватного комплексного лечения [6, 8–10].

ГЭРБ занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптомы ГЭРБ обнаруживаются почти у 1/2 взрослого населения развитых стран, а при неуклонном росте заболевания это дает основание относить ее к болезням XXI в. [11]. В последнее десятилетие на разных международных гастроэнтерологических форумах широко обсуждаются вопросы эпидемиологии, диагностики и терапии ГЭРБ. На основании данных крупных метаанализов и принципов доказательной медицины были приняты согласительные документы: Генваль-

ский (1999 г.), Монреальский (2005 г.), Американский (2006 г.), Гшадтский (2008 г.) и др.

Результаты популяционного исследования МЭГРЕ (изучение распространенности ГЭРБ в России), проведенного по международной методологии, продемонстрировали наличие количественных критериев ГЭРБ у 13,3% опрошенных. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом. Если у респондентов до 44 лет количественные признаки ГЭРБ выявляются в 10,8%, то после 60 лет – в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность ГЭРБ достигает 24%. Также отмечено, что большинство респондентов даже при частом возникновении симптомов не придают им существенного значения. К врачу обращались лишь 29,2% респондентов с частой изжогой [7].

По данным А.А.Машаровой (2008 г.), ГЭРБ как единственное заболевание была обнаружена у 95 (36,7%) из 259 больных до 60 лет и лишь у 1 (0,4%) пациента старше 60; $p < 0,0001$. При этом три и более сопутствующих заболевания чаще встречались у лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами моложе 60 лет, соответственно 14,3 и 51,4% ($p < 0,0001$). У больных старше 60 лет в структуре сопутствующей патологии преобладают АГ (59,3%) и ИБС (41,1%), требующие постоянного приема соответствующих лекарств. У больных моложе 60 лет ГЭРБ чаще сочетается с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны – хроническим панкреатитом (34,0%), стеатозом печени (21,6%), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в анамнезе (18,9%), хроническим холециститом (16,6%) и др. [12].

Е.В.Онучина, С.И.Брикова [13] провели анализ частоты развития осложнений ГЭРБ у пациентов разных возрастных групп. В стационарных условиях были обследованы 1100 человек в возрасте от 60 до 75 лет (средний $69,0 \pm 5,9$ года) и 453 больных в возрасте от 36 до 60 лет (средний $45,6 \pm 9,4$ года). Общее количество осложнений у пожилых лиц достигло 14,5%, а в группе среднего возраста этот показатель составил только 5,7% ($p < 0,001$). Анализ отдельных

осложнений установил наибольшее влияние возрастного фактора на возникновение язв по сравнению со стриктурами и кровотечениями. Полученные данные показали, что ГЭРБ у пожилых пациентов является тяжелым заболеванием, ассоциированным (особенно при эрозивной форме) с повышенным риском развития осложнений.

Близкое анатомическое положение и общность иннервации сердца и пищевода обуславливают триггерное влияние гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) на возникновение коронарной вазоконстрикции и нарушений ритма сердца у лиц с ИБС.

Боль в грудной клетке как проявление ГЭРБ встречается довольно часто и выходит на 2-е место после изжоги. Кардиальный синдром занимает важное место среди атипичных проявлений ГЭРБ и включает в себя не только боль в груди, но и нарушения сердечного ритма функционального характера. Физическая нагрузка может стимулировать ГЭР с последующим развитием боли за грудиной, которая по интенсивности и характеру проявлений может быть аналогична ангинозной, что создает трудности дифференциальной диагностики [7]. Например, исследование ERASE Chest Pain Trial, проведенное в Филадельфии, показало, что у 81–86% пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью с жалобами на загрудинную боль, не был подтвержден диагноз ИБС [14].

При сочетании ИБС и заболеваний пищеварительной системы для верификации причины загрудинной боли необходимы проведение комплексного обследования, в том числе одновременное проведение суточной электрокардиографии и pH-мониторирования [6, 15], что позволит оценить количество и временную взаимосвязь возникновения рефлюксов и нарушений ритма сердца либо эпизодов преходящей ишемии.

Следовательно, вопросы диагностики и терапии ГЭРБ у больных разных возрастных групп до сих пор остаются спорными, но это особенно актуально у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется широкий спектр сопутствующей патологии, ведущий к недооценке и неверной трактовке симптомов ГЭРБ.

Кроме этого, пожилые больные обычно получают множество препаратов по поводу сопутствующей патологии, что может способствовать появлению или усугублению симптомов ГЭРБ, также возникает проблема риска лекарственных взаимодействий.

Воздействие лекарственных препаратов на появление и прогрессирование симптомов заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем не только создает определенные диагностические трудности, но и диктует необходимость поиска оптимизации методов диагностики и терапии лиц с коморбидным течением ИБС и ГЭРБ [16].

Известно, что препараты, применяемые для лечения ИБС и АГ, в том числе нитраты и антагонисты кальция, оказывая расслабляющее действие на гладкую мускулатуру пищевода, могут увеличивать количество рефлюксов. У пациентов с полиморбидной патологией данное обстоятельство может приводить к усугублению симптомов ГЭР, следовательно, вопрос лечения пациентов с ГЭРБ приобретает особое значение [10, 17].

Основные средства терапии ГЭРБ – антисекреторные препараты и прокинетики, так как решающая роль в патогенезе данного заболевания принадлежит нарушению моторики пищевода, что способствует возникновению ГЭР и воздействию агрессивного желудочного содержимого на слизистую пищевода. Наиболее эффективными среди антисекреторных препаратов становятся ингибиторы протонной помпы (ИПП), имеющие существенное преимущество перед блокаторами H₂-рецепторов. Об этом свидетельствуют данные метаанализов крупных исследований, нашедших отражение в практических рекомендациях

Американской гастроэнтерологической ассоциации (уровень доказательств: А) [18].

В литературе имеются данные о том, что терапия, направленная на устранение ГЭР, может оказывать положительное действие на течение ИБС, а именно снижать количество эпизодов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца.

В работе О.П.Алексеева и соавт. [19] опубликованы результаты исследования по изучению влияния антисекреторной терапии на течение ИБС. В группе больных с сочетанным течением ГЭР и ИБС чаще, чем при монопатологии, возникали боли в грудной клетке, регистрировался высокий функциональный класс стенокардии, более 1/2 пациентов были рефрактерны к проводимой антиангинальной терапии. Дополнительное назначение ИПП привело к уменьшению количества приступов стенокардии, снижению потребности в нитратах.

Положительное воздействие ИПП на течение ИБС было также продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.Budzyski в 2008 г. Автор показал уменьшение количества эпизодов достоверной депрессии сегмента ST при проведении тредмил-теста в динамике по сравнению с исходными данными на фоне ИПП у лиц с ИБС и ГЭР [20].

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП, прокинетики и альгинатов [21].

ИПП – препараты, снижающие продукцию соляной кислоты, блокируя водородно-калиевую аденозинтрифосфатазу – H⁺/K⁺-АТФазу (протонная помпа) в париетальных клетках слизистой оболочки желудка, обладают самым мощным эффектом среди всех антисекреторных средств и занимают лидирующее положение в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, таких как ГЭРБ, диспепсия, синдром Золлингера–Эллисона, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, дуоденит, панкреатит, повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также заболеваний, при которых показана эрадикация *Helicobacter pylori* [22–25].

ИПП после прохождения через пищевод и желудок, растворяясь в тонкой кишке, поступают через кровеносные сосуды в печень, затем проникают через мембрану обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, концентрируясь во внутриклеточных канальцах париетальных клеток. В секреторных канальцах (при кислом значении pH) ИПП включаются в протонную помпу, делая ее не способной участвовать в транспортировке ионов, необратимо исключая из процесса секреции соляной кислоты.

ИПП угнетают выработку соляной кислоты на 100%, 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.

Отмена препарата не сопровождается феноменом рикошета, а кислотопродукция восстанавливается в течение нескольких дней после синтеза новых молекул H⁺/K⁺-АТФазы.

Существует 5 типов ИПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол). В настоящее время большинство исследований демонстрирует, что эффективность сопоставимых доз разных ИПП в курсовом лечении кислотозависимых заболеваний одинакова.

Однако ИПП отличаются скоростью наступления и продолжительностью антисекреторного действия, особенностями метаболизма, межлекарственного взаимодействия [26], что

нашло отражение в дискуссии по применению антиагрегантной терапии пациентов с ИБС.

Хорошо известно, что обязательными для лечения ИБС, стенокардии являются антитромбоцитарные средства, которые снижают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить образование тромбов в коронарных артериях. В связи с благоприятным соотношением польза/риск ацетилсалициловая кислота в низких дозах становится препаратом выбора в большинстве случаев [27].

Альтернативным антитромбоцитарным препаратом, который не оказывает прямого действия на слизистую оболочку желудка и реже вызывает диспептические симптомы, является клопидогрел. Основным исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность клопидогрела у больных со стабильной коронарной болезнью сердца, было CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [28].

Однако риск желудочно-кишечных кровотечений может повыситься при применении любых антитромбоцитарных средств. Выраженность этого эффекта при лечении клопидогрелом неизвестна в связи с отсутствием плацебо-контролируемых исследований [29]. В случае развития эрозий слизистой оболочки при терапии антиагрегантами и для защиты слизистой желудка могут быть использованы ингибиторы желудочной секреции. Эрадикация *H. pylori* также снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, связанных с приемом ацетилсалициловой кислоты [30].

В последние годы было обнаружено и исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и антиагреганта клопидогрела. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ее комбинация с клопидогрелом значительно снижает частоту возникновения рецидивов острого инфаркта миокарда. Для уменьшения риска гастроинтестинальных осложнений больным, получающим такую терапию, назначают ИПП. Поскольку клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450, в основном CYP2C19, прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела [31].

В мае 2009 г. на 32-й Ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательства (Society for Cardiovascular Intervention and Interventions – SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное применение клопидогрела и ИПП значительно увеличивает риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия и коронарная смерть, а также повышает необходимость повторных коронарных вмешательств. Такой вывод был сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных Medco, в котором оценивали риск осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела у больных, перенесших стентирование. Оказалось, что риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, принимавших ИПП совместно с клопидогрелом (n=9862), составил 25%, в то время как у больных, не получавших ИПП (n=6828), риск был ниже – 17,9%. В связи с этим SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится о необходимости дополнительного изучения данной проблемы. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме ИПП (омепразола) и нежелательности использования такой комбинации.

Немного позднее (в июле 2009 г.) был опубликован обзор литературы о взаимодействии ИПП и клопидогрела (PubMed, 1980 – январь 2009, абстракты съезда Американ-

ской ассоциации сердца – American Heart Association, 2008; и научной сессии SCAI, 2009), отмечено, что есть достаточно данных, свидетельствующих, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелом.

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности. Сравнительное исследование *in vitro* ингибирующего эффекта всех 5 ИПП на эти ферментные системы выявило значительные отличия. Было показано, что CYP2C9 ингибируют все ИПП, в меньшей мере – эзомепразол. Наибольшее ингибирующее действие в отношении CYP2C19 проявляет лансопразол, в меньшей степени – омепразол и эзомепразол. Еще ниже эффект рабепразола, однако значительное ингибирующее воздействие на активность CYP2C19 оказывает его тиюэфир, образующийся в ходе неферментного метаболизма. Наименьшее влияние на CYP2C19 оказывает пантопразол.

Таким образом, у больных, принимающих клопидогрел после острого инфаркта миокарда, сопутствующий прием ИПП, ингибирующих цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопразол или рабепразол), повышает риск повторного инфаркта миокарда. Этот эффект не наблюдается при терапии пантопразолом, что связано с механизмом метаболической биоактивации клопидогрела. В связи с этим рекомендовано при необходимости применения ИПП у больных, принимающих клопидогрел, отдавать предпочтение пантопразолу.

В список возможных лекарственных взаимодействий с ИПП входят варфарин, глибенкламид, диазепам, дигоксин, диклофенак, карбамазепин, кофеин, L-тироксин, метопролол, напроксен, нифедипин, оральные контрацептивы, пироксикам, теофиллин, феназон, фенитоин, циклоспорин, этанол и др. Ни с одним из перечисленных препаратов пантопразол не имеет лекарственного взаимодействия [32, 33].

Следовательно, если больному, получающему ИПП, показан одновременный прием других лекарств, препаратом выбора становится пантопразол, профиль взаимодействия которого наиболее хорошо изучен и описан.

Существует определенный алгоритм, согласно которому при необходимости назначения антитромбоцитарной терапии пациенту с ИБС врач должен оценить факторы риска со стороны ЖКТ. При наличии язвенной болезни желательны проведение эзофагогастроуденоскопии с определением *H. pylori* и лечение при его обнаружении. ИПП больному назначают в следующих случаях: если в анамнезе имеются указания на кровотечения из ЖКТ; если пациенту необходима двойная антитромбоцитарная терапия; если больной получает нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии перечисленных факторов, но при возрасте больного старше 60 лет и/или наличии у него ГЭРБ назначение ИПП также рекомендовано для профилактики эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

У всех ИПП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, а с площадью под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [34]. После первого приема ИПП самый высокий показатель AUC у пантопразола, что обеспечивает наибольшую продолжительность его антисекреторного эффекта в дневной и ночной периоды [35, 36].

Пантопразол является наиболее pH-селективным ИПП. Он быстро активируется при низких значениях pH и практически прекращает превращение в активное вещество при pH 5, что ограничивает возможное нежелательное влияние на SH-группы тканей, не имеющих отношения к

секреции соляной кислоты [37]. Эта особенность фармакокинетики делает пантопразол наиболее безопасным при длительной терапии.

По данным С. Calapese и соавт. (2007 г.) [38], пантопразол является ИПП выбора у пожилых больных. Данный факт нашел подтверждение в работе профессора А.П. Погромава и соавт., в которой продемонстрированы существенное уменьшение изжоги и улучшение качества жизни у пожилых лиц с ИБС и АГ в сочетании с ГЭРБ, что свидетельствует о выраженной действенности пантопразола [39].

Важно отметить, что полипрагмазия, часто наблюдаемая у пациентов пожилого возраста, в ряде случаев способствует низкой комплаентности больных [40]. Неадекватная оценка своего состояния, наличие более тяжелых сопутствующих заболеваний являются причиной самостоятельной отмены терапии. Это в итоге может приводить к кажущейся меньшей клинической эффективности лекарственных средств, применяемых для лечения ГЭРБ. Индивидуальный, рациональный выбор терапии и коррекция схемы лечения сопутствующих заболеваний становятся важной задачей, стоящей перед клиницистом, для решения которой необходим весь комплекс знаний об особенностях патогенеза, манифестации и клинического течения болезней у лиц старшей возрастной группы.

Таким образом, с учетом высокой эффективности при минимально выраженном лекарственном взаимодействии примером рациональной терапии больных сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ является применение пантопразола.

Литература/References

- Комиссаренко И.А. Особенности лечения ишемической болезни сердца у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. арх.* 2006; 78 (2): 72–6. / Komissarenko I.A. Osobennosti lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa u bol'nykh s zabolevaniiami zheludochno-kishechnogo trakta. *Terapevt. arkh.* 2006; 78 (2): 72–6. [in Russian]
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справ. поликлин. врача.* 2015; 1: 26–32. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Sprav. poliklin. vracha.* 2015; 1: 26–32. [in Russian]
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости медицины и фармации.* 2007; 1 (205). [http://archive.today/smbi / Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 \(205\). http://archive.today/smbi \[in Russian\]](http://archive.today/smbi / Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 (205). http://archive.today/smbi [in Russian])
- Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать. *Врач скорой помощи.* 2011; 7: 4–14. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost': ot istokov razvitiia do sovremennogo poniatii. Kak otsenit' i prognozirovat'. *Vrach skoroj pomoshchi.* 2011; 7: 4–14. [in Russian]
- Таранченко Ю.В., Шубина Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ишемической болезнью сердца. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2000; 4: 150. / Taranchenko Yu.V., Shubina E.N. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Ros. gastroenterol. zhurn.* 2000; 4: 150. [in Russian]
- Таранченко Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. / Taranchenko Yu.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni' u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: Dis. ... kand. med. nauk. M., 2003. [in Russian]
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги». *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2009; 6: 4–12. / Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. i dr. Mnogotsentrovoe issledovanie «Epidemiologiia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v Rossii (MEGRE): pervye itogi». *Eksperim. i klin. gastroenterologiia.* 2009; 6: 4–12. [in Russian]
- Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина, 2004. / Kliuzhev V.M., Ardashev V.N., Briukhovetskii A.G., Mikheev A.A. Ishemicheskai bolezni' serdtsa. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
- Видякина Н.В. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2009; с. 3–24. / Vidiakina N.V. Osobennosti klinicheskogo

- techeniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v sochetanii s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2009; s. 3–24. [in Russian]
- Cooke RA, Anggiansah A, Chambers WJ et al. A prospective study of esophageal function in patients with normal coronary angiograms and controls with angina. *Gut* 1998; 42: 323–9.
- Heartburn across America: a Gallop Organization National Survey. Princeton, NJ: Gallop Organization, 1998.
- Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? *Мед. альманах.* 2010; 1: 127–30. / Bordin D.S. Chto sleduet uchityvat' pri vybere ingibitora protonnoi pompy bol'nomu GERB? *Med. al'manakh.* 2010; 1: 127–30. [in Russian]
- Онучина Е.В., Брикова С.И. Частота осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных разных возрастных групп. XVII Российская гастроэнтерологическая неделя. 10–12 октября 2011 г. / Onuchina E.V., Briкова S.I. Chastota oslozhnenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni (GERB) u bol'nykh raznykh voznastnykh grupp. XVII Rossiiskaia gastroenterologicheskai nedelia. 10–12 oktiabria 2011 g. [in Russian]
- Udelson JE, Spiegel EJ. Emergency department perfusion imaging for suspected coronary artery disease: the ERASE Chest Pain Trial. *Md Med* 2001; Spring (Suppl.): 90–4.
- Погромов А.П., Шишлов А.Ю., Стремоухов А.А., Дымшиц М.А. Результаты одновременного pH- и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией. *Клин. медицина.* 2001; 1. / Pogromov A.P., Shishlov A.Yu., Stremoukhov A.A., Dymshits M.A. Rezul'taty odnovremennogo pH- i EKG-monitorirovaniia u bol'nykh s kardialgiei. *Klin. meditsina.* 2001; 1. [in Russian]
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 3: 4–13. / Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Kozhevnikova M.V. Ishemicheskai bolezni' serdtsa i refluks-ezofagit: slozhnosti differentsial'nogo diagnoza i lecheniia bol'nykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii.* 2011; 3: 4–13. [in Russian]
- Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б. Диагностическая проба с нифедипином для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы при торакалгиях. Материалы конференции «Перспективные проблемы в гастроэнтерологии». М., 1994; с. 51. / Komissarenko I.A., Lazebnik L.B. Diagnosticheskai proba s nifedipinom dlia vyivleniia gryzhi pishchevodnogo otverstii diafragmy pri torakalgiakh. *Materialy konferentsii «Perspektivnye problemy v gastroenterologii».* M., 1994; s. 51. [in Russian]
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383–91.
- Алексеева О.П., Долбин И.В., Пикулев Д.В. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *НМЖ.* 2006; 7: 7–12. / Alekseeva O.P., Dolbin I.V., Pikulev D.V. Sochetannoe techenie ishemicheskoi bolezni serdtsa i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *NMZh.* 2006; 7: 7–12. [in Russian]
- Budzyski J, Kiopocka M, Pulkowski G et al. The effect of double dose of omeprazole on the course of angina pectoris and treadmill stress test in patients with coronary artery disease – a randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Int J Cardiol* 2008; 127 (2): 233–9.
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М., 2010. / Rossiiskaia gastroenterologicheskai assotsiatsiia. Diagnostika i lechenie gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. M., 2010. [in Russian]
- Брискин Б.С., Гарсия Х.С. Возможности использования ингибитора протонной помпы омепразола (лосек) для лечения кровотокающих дуоденальных язв. *Фарматека.* 2005; 4–5 (100): 8–12. / Briskin B.C., Garsiia Kh.S. Vozmozhnosti ispol'zovaniia ingibitora protonnoi pompy omeprazola (losek) dlia lecheniia krovotochashchikh duodena'nykh iazv. *Farmateka.* 2005; 4–5 (100): 8–12. [in Russian]
- Калмыкова Е.А., Лучинкин И.Г., Сардаров Р.Ш. и др. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений. *Рус. мед. журн.* 2007; 15 (29): 7–11. / Kalmykova E.A., Luchinkin I.G., Sardarov R.Sh. i dr. In'ektsionnye formy blokatorov zheludochnoi sekretsii v profilaktike retsidivov iazvennykh krovotечений. *Rus. med. zhurn.* 2007; 15 (29): 7–11. [in Russian]
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Дичева Д.Т. Фармакологические и клинические основы применения ингибиторов протонной помпы. Актуальные проблемы гастроэнтерологии. М., 2012. с. 38–45. / Maev I.V., Andreev D.N., Kochetov S.A., Dicheva D.T. Farmakologicheskie i klinicheskie osnovy primeneniia ingibitorov protonnoi pompy. *Aktual'nye problemy gastroenterologii.* M., 2012. s. 38–45. [in Russian]

25. Охлобыстин А.В. Диагностика и лечение синдрома Золлингера–Эллисона. Рус. мед. журн. 1998; 6 (7): 6–9. / Okhlobystin A.V. Diagnostika i lechenie sindroma Zollingera–Ellisona. Rus. med. zhurn. 1998; 6 (7): 6–9. [in Russian]
26. Булгаков С.А. Феномен ночного кислотного прорыва на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и его терапевтическая коррекция. Фарматека. 2012; 13: 62–6. / Bulgakov S.A. Fenomen nochnogo kislotnogo proryva na fone lecheniya ingibitorami protonnoi pompy i ego terapevticheskaya korrektsiya. Farmateka. 2012; 13: 62–6. [in Russian]
27. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 7 (111): 1–73. / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa ESC 2013. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 7 (111): 1–73. [in Russian]
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348 (1): 329–39.
29. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 4: 71–93. / Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh stabil'noi stenokardiei. Rats. farmakoterapiya v kardiologii. 2006; 4: 71–93. [in Russian]
30. Chan KF. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 937–52.
31. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурин Т.С. и др. Преимущества пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач. 2010; 7: 78–81. / Masharova A.A., Bordin D.S., Kozhurin T.S. i dr. Preimushchestva pantoprazola v terapii gastroezofageal'noi reflukssnoi bolezni. Lechashchii vrach. 2010; 7: 78–81. [in Russian]
32. Beil W, Staar U, Sewing KF. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. Eur J Pharmacol 1992; 218: 265–71.
33. Blume H et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Safety 2006; 29 (9): 15–20.
34. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: Академкнига, 2001; с. 14. / Isakov V.A. Ingibitory protonnogo nasosa: ikh svoystva i primenenie v gastroenterologii. M.: Akademkniga, 2001; s. 14. [in Russian]
35. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2 (6): 482–93.
36. Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998; 23: 19–26.
37. Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 471–83.
38. Calabrese C, Fabbri A, Di Febo G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. Clin Interventions in Aging 2007; 2 (1).
39. Погромов А.П., Батунова В.Ю., Дымшиц М.А. Принципы терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ИБС и АГ. РМЖ. 2011; 17: 1072–5. / Pogromov A.P., Baturova V.Yu., Dymshits M.A. Printsipy terapii gastroezofageal'noi reflukssnoi bolezni u bol'nykh IBS i AG. RMZh. 2011; 17: 1072–5. [in Russian]
40. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 1: 31–8. / Arutyunov A.G., Burkov S.G. Gastroezofageal'naia reflukssnaia bolezni' u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 1: 31–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссаренко Ирина Арсеньевна – проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна – ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Михеева Ольга Михайловна – зав. отд.-нием диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ МНПЦ



Национальная школа
гастроэнтерологов,
гепатологов



Российская гастроэнтерологическая ассоциация

90 ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ ОСЕННЯЯ СЕССИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ШКОЛЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, ГЕПАТОЛОГОВ РГА

Уважаемые коллеги!

Национальная Школа гастроэнтерологов, гепатологов РГА приглашает Вас принять участие в работе 90 ЮБИЛЕЙНОЙ Международной Осенней Сессии, которая состоится в Москве, **9–11 октября 2015 года** в Конференц-зале гостиницы Рэдиссон Славянская, по адресу: Москва, пл. Европы, д. 2 (ст. метро «Киевская», кольцевая)

Научный руководитель Школы – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин

Это ведущее клиническое собрание врачей страны позволяет специалистам интенсивно совершенствоваться в области гастроэнтерологии, гепатологии, трофологии, обеспечивая всеобъемлющим и обновленным объемом информации. Последовательное изложение методично составленной Учебной программы, наглядные слайд-презентации, интерактивное решение клинических задач, учебное пособие – Гастроэнтерологический Силлабус с материалами Сессии, помогают врачам усвоить обширный учебный материал, повторять и уточнять его дома, а также незамедлительно применять полученные знания непосредственно в своей практической работе.

В рамках Осенней Сессии Школы организуется тематическая выставочная экспозиция российских и зарубежных производителей современных лекарственных препаратов, применяемых в гастроэнтерологии.

Начало регистрации – в 7.00 9 октября 2015 года. Ознакомиться с условиями участия можно на сайте GASTROHEP.RU.

Приглашаем Вас принять участие в работе Осенней Сессии и выставки.

Участие в Школе дает врачам 27 накопительных кредитных единиц непрерывного профессионального обучения, которые подтверждаются сертификатом участия.

Адрес: 119146, г. Москва, а/я 31, Национальная Школа гастроэнтерологов, гепатологов РГА

Телефоны для справок: 8 (910) 457-42-83; 8 (968) 457-49-49

E-mail: gastro-school@yandex.ru galagastro@yandex.ru ebaranskaya@yandex.ru

Адрес сайта в Интернете: www.gastrohep.ru

Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени

И.В.Маев, Е.И.Кузнецова, Д.Н.Андреев[✉], Д.Т.Дичева

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени, склонных к прогрессирующему течению. НАЖБП является диагнозом исключения, а следовательно, рациональная диагностика этой патологии базируется на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. В статье приведен обзор современных и перспективных методик диагностики НАЖБП. Представлены гистологические критерии заболевания, основанные на шкалах NAS (2005 г.) и SAF (2012 г.). Обсуждается роль биомаркеров как многообещающих неинвазивных инструментов диагностики, позволяющих оценить тяжесть некрвоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз, фиброз печени, цирроз печени.

[✉]dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–27.

Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease

I.V.Maev, E.I.Kuznetsova, D.N.Andreev[✉], D.T.Dicheva

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver disease, are prone to a progressive flow. NAFLD is a diagnosis of exclusion, and therefore rational diagnosis of this disease is based on a combination of clinical, laboratory and instrumental data. The article provides an overview of current and prospective methods of diagnosis of NAFLD. We present the histological criteria of the disease, based on the scale NAS (2005) and SAF (2012). The role of biomarkers as a promising non-invasive diagnostic tools for assessing the severity of necroinflammatory and hepatic fibrosis in patients with NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, steatosis, fibrosis of the liver, cirrhosis of the liver.

[✉]dna-mit8@mail.ru

For citation: Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–27.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Данная нозологическая группа объединяет спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения [3, 4]. Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов [5–7]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% [8–11].

В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовали объективные данные о распространенности НАЖБП. Однако в 2007 г. завершилось открытое многоцентровое проспективное эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903, в рамках которого ставилась задача анализа заболеваемости городского населения. Данная работа позволила получить исчерпывающую информацию об эпидемиологической структуре НАЖБП в России: рассматриваемая нозология была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [12].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о доступной, эффективной и ранней диагностике этой патологии. Целью

данной обзорной статьи является освещение различных современных лабораторных и инструментальных методов диагностики НАЖБП и НАСГ, применяющихся в России и за рубежом, а также перспективных разработок в этом направлении медицины.

Клинические критерии

В рутинной клинической практике в подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливают случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных. Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье [13, 14]. У 48–100% пациентов заболевание протекает асимптоматично [4, 15].

При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента. Появление малых печеночных знаков (телеангиэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия), спленомегалии, асцита свидетельствует об исходе заболевания в цирроз печени (табл. 1). Стоит отметить, что в процессе сбора анамнеза у пациента с НАЖБП важно исключить злоупотребление алкоголем как этиологическую причину поражения печени. Неалкогольный характер поражения устанавливается в том случае, если пациент вовсе не употребляет алкоголь либо его количество не превышает 30 г в день для мужчин и 20 г – для женщин (в пересчете на этанол) [13, 16].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, наличие

Таблица 1. Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии НАЖБП

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
<i>Часто встречающиеся признаки</i>		
• Отсутствие симптоматики (у 48–100% пациентов)	• Умеренная гепатомегалия	• Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2–4 раза • Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 • Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у 1/3 пациентов • Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы • Повышенный уровень сывороточного ферритина
<i>Редко встречающиеся признаки</i>		
• Незначительная боль в правом подреберье • Недомогание, слабость	• Телеангиэктазии • Пальмарная эритема • Гинекомастия • Спленомегалия • Асцит	• Низкий титр антинуклеарных антител

Таблица 2. Специфичность и чувствительность биохимических показателей для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза печени [19]

Показатель	НАСГ (ЕД/л)	Стеатоз (ЕД/л)	Пороговое значение для дифференцировки (чувствительность и специфичность)
АЛТ	134,9±94,1	90,5±76,4	60 (71%, 60%)
АСТ	75,2±41,1	46,4±23,5	35,2 (71%, 55%)

же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающего 2–4 нормы) [4, 14]. Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза. При оценке соотношения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) чаще отмечается преобладание АЛТ в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив, уровень АСТ превышает уровень АЛТ [17]. По данным ретроспективных исследований, при НАЖБП средний уровень АЛТ составляет 83 ЕД/л, а АСТ – 63 ЕД/л [18]. Для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (более 60 ЕД/л) и АСТ (более 35,2 ЕД/л); табл. 2 [19].

Так как пациенты с НАЖБП требуют длительного динамического наблюдения, а в зависимости от использования различных тест-систем референсные значения могут широко варьировать, целесообразно указывать, помимо абсолютного значения АЛТ и АСТ, во сколько раз превышена норма. Это позволяет проиллюстрировать динамику биохимических показателей на разных этапах наблюдения пациента.

Повышение уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ референсных значений нормы [2]. У пациентов с циррозом печени необходимо определение синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, протромбиновый индекс) для суждения о тяжести процесса.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С. Нередко у пациентов с НАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферрина железом повышен на 10% [1]. Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении насыще-

ния трансферина железом 45% и более необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза.

Чрезвычайно важным является исключение у пациентов маркеров вирусного гепатита С, так как в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании генотипом 3 вируса [20].

При НАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23–36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени [1]. При этом уровень сывороточных иммуноглобулинов G у пациентов с НАЖБП, как правило, в пределах нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

Инструментальная диагностика

Не будет преувеличением сказать, что рутинным инструментальным методом визуализации состояния паренхимы печени является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и, хотя НАЖБП имеет целый ряд отличительных особенностей, тем не менее диагноз не может быть установлен на основании результатов УЗИ, а является следствием комплексного анализа клинико-лабораторных, анамнестических и инструментальных данных [14]. Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, его широким распространением и невысокой стоимостью [16]. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94%, а специфичность – 66–97% [21]. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2–4-я степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой печени»);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча (рис. 1).

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). По данным разных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [1, 22]. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с НАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка (рис. 2). При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50–70 HU).

МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени [23]. При проведении исследования в T1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой печени» (рис. 3). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза [24]. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения [4, 21]. Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFE, proton density fat-fraction), характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП [25].

В настоящее время в клиническую практику при диагностике НАЖБП постепенно интегрируется метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии [21, 23]. Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени. Магнитно-резонансная спектроскопия базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень триглицеридов более 55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени [26].

Достаточно перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с НАЖБП является определение параметра затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter) [27]. Данный метод привлекателен тем, что одновременно можно измерить степень как стеатоза, так и фиброза печени, так как данная функция интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямой эластометрии (Fibroscan FS-502). Технически методика заключается в определении затухания ультразвуковой волны датчиком Probe-M с частотой 3,5 МГц на глубине от 25 до 65 мм. Результаты исследования выражаются в цифровом значении в дБ/м и коррелируют со степенью стеатоза: S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом; S3 – выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом. При чувствительности более 90% отсчетные показатели CAP составляют 215 дБ/м для S $\geq$ 1, 252 дБ/м для S $\geq$ 2 и 296 дБ/м для S3. В совокупности с неинвазивностью метод имеет достаточные основания для широкого применения в рутинной практике [28].

Другой перспективной методикой определения стеатоза печени у пациентов с НАЖБП является гепатосцинтиграфия с радиоксеноном (^{133}Xe) [27]. Меченый радиофармпрепарат активно концентрируется в жировых тканях, позволяя проводить идентификацию выраженности стеатоза печени [29]. В недавнем ретроспективном исследовании было показано, что данный метод обладает 94,3% чувствительностью и 87,5% специфичностью при диагности-

Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП [1].

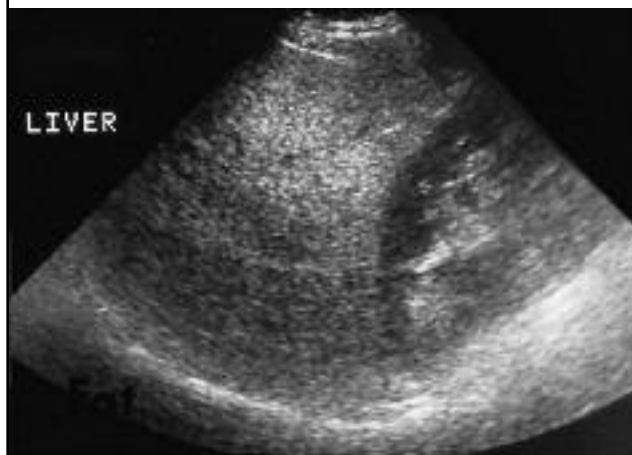
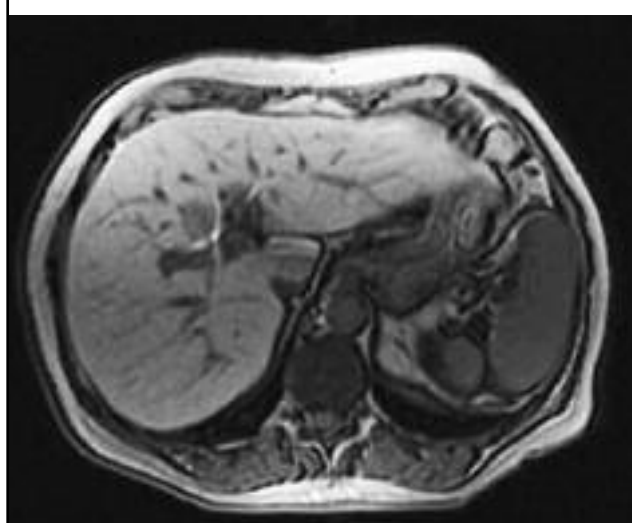


Рис. 2. КТ пациента с НАЖБП [1].



Рис. 3. МРТ в T1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП [4].



ке НАЖБП [30]. Тем не менее данная методика еще мало изучена у этой категории пациентов.

В связи с тем, что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изме-

Таблица 3. Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

	Непрямая эластометрия (транзиентная эластография)	ARFI-эластография	МРЭ
Единицы измерения	кПа	м/с	кПа
Преимущества	Быстрое получение результата	Может быть интегрирована в ультразвуковые аппараты экспертного класса	Высокая точность у пациентов с ожирением
Недостатки	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением. Высокая стоимость оборудования	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением	Очень высокая стоимость оборудования. Исследование требует длительного времени

нений печени у больных с рассматриваемой патологией. В настоящее время доступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 3).

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью [31, 32]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа (табл. 4) [33]. За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением [32, 34]. Так, у больных с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16% [35, 36]. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика Probe-XL позволило преодолеть описанные ограничения метода [37]. Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70 и 84% соответственно [38]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90%.

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI)-эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ) [16].

Преимуществом методики ARFI-эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную ультразвуковую систему экспертного класса с В-режимом [39]. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, распространяющиеся в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани и, соответственно, с тяжестью фиброза и измеряется в м/с [40]. В исследовании на смешанной популяции пациентов с разными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI-эластографии и непрямой эластометрии [41]. У пациентов с НАЖБП показана высокая диагно-

стическая точность ARFI-эластографии при диагностике III и IV стадии фиброза (площадь под ROC-кривой – AU-ROC 0,97) [42].

МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы [43]. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемую в кПа (рис. 4) [44]. Пилотное исследование МРЭ на смешанной популяции пациентов с разными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза, в случае если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПа [45]. Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации разных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%) [46].

Биопсия печени

В связи с тем, что НАЖБП – это прежде всего морфологические изменения в печени, базисом диагностики, казалось бы, должна являться биопсия органа. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться [4]. Ряд специалистов придерживаются мнения, что биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, так как этот метод позволяет установить наличие стеатоза печени и дать оценку воспалению, печеночно-клеточному повреждению и фиброзу [1, 43]. Тем не менее важно отметить, что биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, а поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна.

Гистологически при НАЖБП наблюдаются макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Мэллори [47, 48]. Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление триглицеридов в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра клетки к периферии [48]. При НАСГ воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами (рис. 5). Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной доли [49]. Фиброз печени в ранней стадии перидолюлярный и перисинусоидальный, который со временем трансформиру-

Таблица 4. Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR	Стандартные значения, кПа	Скорректированные значения для НАЖБП/НАСГ, кПа [33]
F0	1,5–5,8	<7,0
F1	5,9–7,2	
F2	7,3–9,5	≥7,5
F3	9,6–12,5	≤10
F4	>12,5	≥14

ется в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ [43]. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Для унифицирования различных патоморфологических маркеров НАЖБП были разработаны гистологические критерии. В клинической практике наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 5) [50]. Количество баллов 5 и более при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов принято считать достоверным диагностическим признаком НАСГ, однако у ряда пациентов возможно наличие НАСГ с более низким уровнем баллов по данной шкале [16]. Фиброз печени гистологически оценивается отдельно с дискриминацией на разные подтипы (табл. 6) [50]. Для более точной гистологической оценки НАЖБП относительно недавно в практику была введена шкала гистологической активности SAF (табл. 7), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза [51]. При показателе активности воспаления А 2 балла и более диагноз НАСГ становится достоверным.

Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является инвазивность метода, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильны). Исходя из сказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования.

Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента.

Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 \text{ метаболический синдром (да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,45 \times \text{сахарный диабет типа 2 (да} = 2, \text{ нет} = 0) + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $NLFS > -0,64$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86 [52]. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HIS = 8 \times (АЛТ/АСТ) + ИМТ + 2$

Рис. 4. МРЭ пациента с фиброзом печени F3 [42].

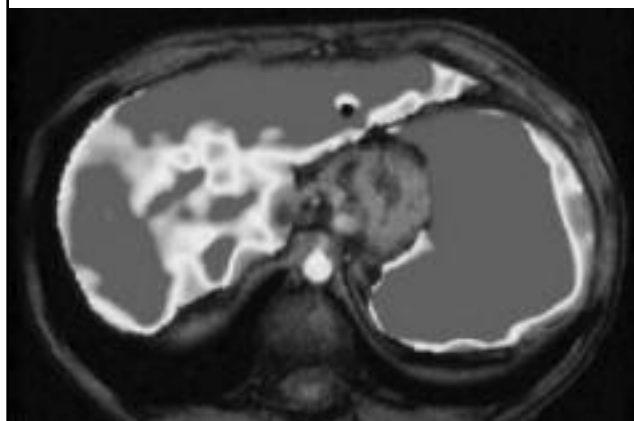
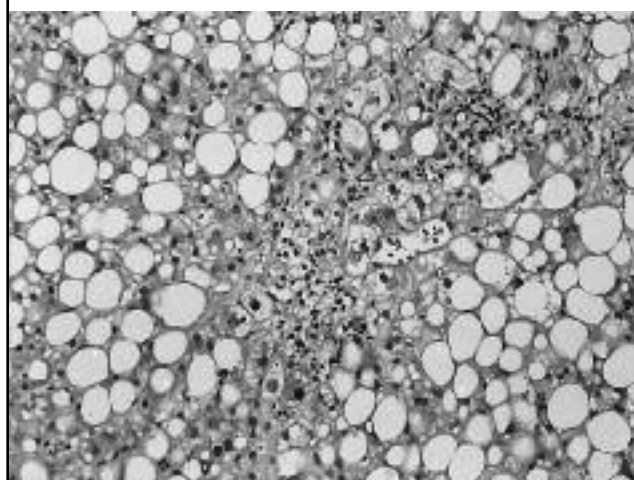


Рис. 5. Гистологический препарат печени пациента с НАСГ (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100) [1].



(если женщина) + 2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение $HIS > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [53]. В недавнем клиническом исследовании при сравнении магнитно-резонансной спектроскопии с индексами NLFS и HIS была показана более низкая точность этих предиктивных моделей с показателем AUROC 0,70 и 0,79 соответственно [54].

Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и биопсию, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар.

В рамках диагностики фиброза печени также было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих

Таблица 5. Индекс гистологической активности NAS (2005 г.) [50]

Гистологический признак	Баллы	Интерпретация
Стеатоз	0	<5%
	1	5–33%
	2	34–66%
	3	>66%
Баллонная дистрофия	0	Отсутствует
	1	Небольшое количество гепатоцитов
	2	Большая часть гепатоцитов
Лобулярное воспаление	0	Отсутствует
	1	1–2 очага в поле зрения, $\times 200$
	2	2–4 очагов поле зрения, $\times 200$
	3	>4 очагов в поле зрения, $\times 200$

Расчет активности (0–8 баллов): 0–2 балла – скорее всего, не НАСГ; 3–4 балла – промежуточный результат; 5–8 баллов – скорее всего, НАСГ

Таблица 6. Гистологическая оценка фиброза печени при НАЖБП

Фиброз	Расшифровка
0	Отсутствует
1a	Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1b	Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1c	Перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный и перипортальный/портальный фиброз
3	«Мостовидный» фиброз
4	Цирроз

Таблица 7. Шкала гистологической активности SAF (2012 г.) [51]

Стеатоз (S)	
S0	<5%
S1	5–33%
S2	34–66%
S3	>67%
Активность воспаления (A)	
A0	Рассчитывается по сумме баллов баллонной дистрофии [0 – нормальные гепатоциты; 1 – кластеры гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии; 2 – кластеры гепатоцитов с увеличенными клетками (в 2 раза и более) с признаками баллонной дистрофии] и лобулярного воспаления (0 – нет; 1 – 2 очага и менее в поле зрения, ×20; 2 – более 2 очагов в поле зрения, ×20)
A1	
A2	
A3 (≥3 баллов)	
Фиброз (F)	
F0	Отсутствует
F1	Слабовыраженный и умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны или портальный фиброз
F2	Перисинусоидальный и перипортальный фиброз без «мостиков»
F3	«Мостовидный» фиброз
F4	Цирроз

ших произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3–F4 (AUROC ≥ 0,80) была продемонстрирована последними 3 тестами (табл. 8) [18, 55–58].

Все эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз у больных с НАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований [16, 59].

Перспективные биологические маркеры НАЖБП

В последние несколько лет в медицине отмечился существенный прогресс в области разработки неинвазивных

биологических маркеров, позволяющих оценивать тяжесть некрОВОспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Одним из наиболее изучаемых биомаркеров НАЖБП является адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью. Сывороточный уровень адипонектина у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом типа 2 ниже, чем у контрольных лиц (норма 9 мкг/мл для женщин и 6 мкг/мл для мужчин) [60–62]. В ходе ряда исследований на популяции пациентов с НАЖБП также была продемонстрирована сниженная сывороточная концентрация адипонектина, уровень которого коррелировал с тяжестью гистологической картины, в частности с некрОВОспалением гепатоцитов [63–65]. Исходя из сказанного, адипонектин рассматривается в качестве неинвазивного предиктора прогрессирования НАЖБП.

Как известно, НАСГ ассоциирован с активизацией процесса апоптоза, ввиду чего определение сывороточных маркеров этого процесса гибели клеток может иметь перспективу в рамках дифференцировки обычного стеатоза печени от НАСГ [66]. При апоптозе активированные каспазы расщепляют различные интрацеллюлярные субстраты, в том числе и цитокератин 18 (СК18) – главный промежуточный филамент гепатоцитов. Расщепленные фрагменты СК18 поступают в кровоток и могут быть детектированы методом иммуноферментного анализа с количественным определением антител М30 [67]. Антитела М30 избирательно распознают неопептид СК18 в его фрагментах, подвергшихся расщеплению каспазами. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что антитела М30 с достаточной точностью могут идентифицировать пациентов с НАСГ [68, 69]. Количество расщепленных фрагментов СК18 > 279 ЕД/л позволяет дифференцировать НАСГ с чувствительностью 71% и специфичностью 85% [68]. Другой метод иммуноферментного анализа с количественным определением антител М65 позволяет определить как расщепленные, так и интактные фрагменты СК18. Методика показала обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, однако необходимо их подтверждение в более крупных работах [69].

Неинвазивным биологическим маркером фиброза печени является гиалуроновая кислота (ГК) – несulfированный гликозаминогликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени. В исследовании на популяции детей с НАЖБП было продемонстрировано, что сывороточный показатель ГК ≥ 2100 нг/мл свидетельствует о значительном фиброзе печени (F2, F3, F4) с точностью AUROC 0,95 [70]. Другим маркером фиброза печени является N-терми-

Таблица 8. Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	• АСТ • Количество тромбоцитов	$\text{АСТ} / (\text{верхний предел нормы АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (\times 10^9 / \text{л})$	• Значение > 1,5 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,56 • Значение < 0,3 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	• ИМТ • АСТ/АЛТ • Сахарный диабет типа 2	Сумма переменных: 1) ИМТ ≥ 28 = 1 балл; 2) АСТ/АЛТ ≥ 0,8 = 2 балла; 3) сахарный диабет типа 2 = 1 балл	• Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81 • Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	• Возраст • Гипергликемия • ИМТ • Количество тромбоцитов • Альбумин • АСТ/АЛТ	$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия или сахарный диабет (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9 / \text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$	• Значение > 0,676 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88 • Значение < 1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	• Возраст • АСТ • АЛТ • Количество тромбоцитов	$\text{Возраст} \times \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (\times 10^9 / \text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	• Значение > 2,67 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80 • Значение < 1,3 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

нальный пептид проколлагена III (PIINP) – продукт расщепления коллагена. В исследовании 172 пациентов с НАЖБП уровень PIINP позволял довольно точно дифференцировать выраженность фиброза (AUROC 0,77–0,82 у пациентов с фиброзом и F0–2 и AUROC 0,82–0,84 у пациентов с фиброзом F0–3) [71]. В настоящее время доступны коммерческие комплексные биохимические панели для диагностики фиброза печени, такие как Фибротест и его аналоги. При НАЖБП данная панель демонстрирует умеренную диагностическую точность (AUROC 0,75–0,86 для фиброза F2–4 и 0,81–0,92 для фиброза F3–4) [72].

Заключение

Увеличение доли НАЖБП в эпидемиологической структуре хронических заболеваний печени, склонных к прогрессированию, определяет актуальность вопроса об эффективном, неинвазивном и доступном методе диагностики этой патологии. Хотя ряд экспертов придерживаются мнения о необходимости гистологической верификации НАЖБП, совершенствование неинвазивных методов диагностики стеатоза и фиброза печени позволяет произвести переоценку этой стратегии.

Литература/References

- Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. Editor-in-chief, S.C. Hauser; associate editors, A.S. Oxentenko, W. Sanchez. 5th edition. 2015.
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 837–58.
- Armstrong MJ, Houlahan DD, Benthall L et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56: 234–40.
- Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 339–50.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–95.
- Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38–45.
- Park S, Jeon WK, Kim SH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138–43.
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204–10.
- Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011; 46: 63–9.
- Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61 (3): 409–15.
- Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Мед. вестн. МВД*. 2012; 61 (6): 35–40. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennoe sostoianie problemy. *Med. vestn. MVD*. 2012; 61 (6): 35–40. [in Russian]
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012; 14 (2): 36–9. / Maev I.V., Andreev D.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiia, klinicheskie formy i medikamentoznaia korrektsiia. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012; 14 (2): 36–9. [in Russian]
- Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 349–62.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol* 2014; 5 (3): 211–8.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2014. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alkogol'naia bolezni' pecheni: posobie dlia vrachei. M.: Forte Print, 2014. [in Russian]
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441–7.
- Dvorak K, Stritesky J, Petryl J et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (10): e111551.
- Abenavoli L, Masarone M, Peta V et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (41): 15233–40.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology* 2013; 58: 1007–19.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745–50.
- Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4784–91.
- Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 135–40.
- Permutt Z, Le TA, Peterson MR et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 22–9.
- Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288 (2): E462–8.
- Al-Shaalan R, Aljiffry M, Al-Busafi S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21 (2): 64–70.
- De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32 (6): 911–8.
- Kitani K, Winkler K. In vitro determination of solubility of ¹³³Xenon and ⁸⁵Krypton in human liver tissue with varying triglyceride content. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 173–6.
- Al-Busafi SA, Ghali P, Wong P et al. The utility of Xenon-133 liver scan in the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 155–9.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013; 2: 31–7. / Morozov S.V., Kucheriavyy Yu.A., Stukova N.Yu., Krasniakova E.A. Nepriamaia ultrazvukovaia elastografiia pecheni: ot diagnostiki fibroza pecheni – k kontroliu nad lecheniem. *Dokazatel'naia gastroenterologiya*. 2013; 2: 31–7. [in Russian]
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–13.
- Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16 (2): 372.
- Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828–35.
- Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371–8.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
- Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199–208.
- Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med* 2010; 77 (8): 519–27.
- Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54: 301–12.
- Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666–72.
- Ebinuma H, Saito H, Komuta M et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan®. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1238–48.
- Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640–7.

43. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015; 7 (11): 1450–9.
44. Macarini L, Stoppino LP. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. In Tech 2013.
45. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (10): 1207–13. e2.
46. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012; 35: 1356–64.
47. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 591–604.
48. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5286–96.
49. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 189–200.
50. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–21.
51. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751–9.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137: 865–72.
53. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (7): 503–8.
54. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94059.
55. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7 (4): 350–7.
56. Angulo P1, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846–54.
57. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (10): 1104–12.
58. McPherson S, Anstee QM, Henderson E et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 652–8.
59. McPherson S, Stewart SE, Henderson E et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265–9.
60. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
61. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–5.
62. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes* 2013; 2013: 409679.
63. Musso G, Gambino R, Biroli G et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2438–46.
64. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011; 60: 313–26.
65. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 802–12.
66. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437–43.
67. Bantel H, Ruck P, Gregor M et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 230–9.
68. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–8.
69. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhouri N et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1224–9.
70. Joka D, Wahl K, Moeller S et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 455–64.
71. Nobili V, Alisi A, Torre G et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2010; 156 (4): 229–34.
72. Tanwar S, Tremblay PM, Guha IN et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 103–11.
73. Ratzliff V, Massard J, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маев Игорь Вениаминович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ

Кузнецова Елена Ивановна – субординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dna-mit@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы

А.Н.Казюлин✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

В работе описаны механизмы действия двух фитосредств, наиболее часто используемых в терапии патологии гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой и экстракт травы дымянки лекарственной. Приводятся данные исследований разной степени доказательности, демонстрирующие эффективность и безопасность этих фитосредств, описаны недостаточно изученные аспекты их применения. Представлены возможности использования комбинированного фитопрепарата Гепабене для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: заболевания гепатобилиарной системы, стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой, экстракт травы дымянки лекарственной, Гепабене.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

Для цитирования: Казюлин А.Н. Фитопрепараты в терапии заболеваний гепатобилиарной системы. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 28–34.

Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system

A.N.Kazyulin✉

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

This paper describes the mechanisms of action of the two phyto-medications most commonly used in the treatment of diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle and herbal extract (Fumitory based) medication. The data of studies of varying degrees of evidence demonstrating the efficacy and safety of these phyto-medications described insufficiently judging by the studied aspects of their application. Presents the possibility of using the combined phyto-preparation Gepabene for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

Key words: diseases of the hepatobiliary system, standardized extract of flavonoids thistle extract, medicinal herbs, fumitory extract, Gepabene.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

For citation: Kazyulin A.N. Herbal preparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 28–34.

Фитогепатопрепараты широко применяются в лечении внутренних болезней в качестве гепатопротекторов. Причем они чаще всего содержат в своем составе стандартизованный экстракт флавоноидов расторопши пятнистой. Немецкими учеными в 1968 г. из плодов расторопши был выделен силимарин. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинины А и В, изосиликристин, таксифолин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества фармацевтическая компания «Rottapharm/Madaus» внедрила специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую охвату силимарина. Это позволило повысить биодоступность основного активного вещества – силибинина – до 85% (биодоступность других силимаринов около 20%). Во всех странах действует международный патент на галеновую форму стандартизованного силимарина, увеличивающую всасывание активного вещества [1–5].

Стандартизованный оригинальный силимарин имеет ряд терапевтических эффектов [2, 6, 7]: мембраностабилизирующий, антиоксидантный, метаболический, противовоспалительный, дезинтоксикационный, регенеративный, антифибротический, цитопротективный, уменьшающий выраженность жировой дистрофии печени, а также содержание нейтрального жира в печени и холестерина в крови.

Мембраностабилизирующий эффект силибинина связан со стабилизацией мембран гепатоцитов с повышением сопротивляемости мембран и потерей внутриклеточных метаболитов. Силибинин блокирует фосфодиэстеразу, способствуя замедлению распада циклического адено-

зинмонофосфата (цАМФ), и, соответственно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах, уменьшает кальцийзависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны. Кроме того, дополнительный вклад в этот эффект вносят антиоксидантные и метаболические свойства флаволигнана [4].

При лекарственных поражениях печени стандартизованный силимарин восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает концентрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Силибинин снижает уровень токсичных метаболитов, образующихся при биотрансформации ацетаминофена за счет торможения цитохрома Р450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы метаболизации, в частности глюкуронилтрансферазы. Именно глюкуронизация – основной вид конъюгации при метаболизации лекарственных веществ [1, 8, 9].

Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин действует в важных ферментативных реакциях, в частности, дыхательном и окислительном фосфорилировании [2]. Силимарин тормозит проникновение токсинов в клетки печени. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняются также и тем, что данный флавоноид вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [10]. Силимарин ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах.

Значительное дозозависимое повышение содержания восстановленного глутатиона в печени под действием силибинина повышает защиту органа от оксидативного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию [1, 9, 11]. Благодаря наличию в молекуле фенольной структуры силимарин обладает способностью *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции «фенол–семихинон–хинон», в которых ко-

ротоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов [10, 12]. Под его действием снижается образование малонового диальдегида, а также предотвращается действие фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на активацию реактивных форм кислорода, что также приводит к прерыванию процесса перекисного окисления липидов и предотвращает повреждение клеточных мембран и, соответственно, цитолитического синдрома [1, 4, 7, 9, 11, 13–15].

Образование комплексов между силимарином и кислородом обратимо, что позволяет изменять локальную концентрацию кислорода в клетке, защищая ее легкоокисляемые участки и реакционные центры, или поставлять кислород при его дефиците [2, 12]. Антиоксидантная активность силимарина проявляется уже при низких концентрациях, причем химические превращения высокообратимы. Считается, что это становится еще одной из причин низкой токсичности и малой вероятности передозировки силимарина в отличие от других фитопрепаратов с потенциальной гепатотоксичностью [2].

Неантиоксидантный механизм противовоспалительного и цитопротективного действия силибинина – его способность ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов B_4 в купферовских клетках. Показана способность силимарина подавлять ФНО- α -зависимую активацию ядерного фактора κB (NF- κB) в клеточных культурах. Необходимо помнить, что NF- κB является ключевым регулятором воспалительных и иммунных реакций, который, связываясь с ДНК, вызывает экспрессию генов. При пероральном приеме в моделях на животных силимарин замедляет активацию звездчатых клеток Ито, уменьшает синтез коллагена и тем самым замедляет процессы фиброгенеза в печени [1, 2, 4, 7, 11–14].

Стандартизированный силимарин повышает резистентность гепатоцитов, стабилизирует митохондриальные мембраны, снижая восприимчивость клеток к некоторым патогенным воздействиям, оказывая цитопротективное действие. Блокада фосфодиэстеразы под действием флавоноидов расторопши способствует замедлению распада цАМФ и как следствие – понижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальцийзависимого процесса активации фосфолипаз [1]. В гепатоцитах силибинин стимулирует полимеразу А-ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, повышению образования фосфолипидов. Регенеративный механизм действия силибинина обусловлен частичным структурным сходством молекулы силибинина со стероидными гормонами, которые могут влиять на синтез рибосомных РНК, непосредственно взаимодействуя с РНК-полимеразой А. Силибинин образует комплекс со стероидными цитоплазматическими рецепторами и транспортируется внутрь ядра клетки, где активирует РНК-полимеразу А [1, 3, 4, 15, 16].

По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, количество белков в гепатоцитах увеличивается на 10%. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность стимуляции силибинином опухолевого роста [1–4, 10]. Силибинин модулирует состояние внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития клеток гепатомы [17]. У силибинина обнаружена способность угнетать неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток (в частности, при опухолях предстательной и молочной желез). Данное действие может быть обусловлено подавлением активации ядерного фактора NF- κB , рецепторов к трансформирующему фактору роста α , блокадой

секреции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [4].

Под влиянием силибинина меняется качественный состав клеточных мембран с увеличением содержания жирных кислот и фосфолипидов, падением уровня триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит расщепление лецитина и фосфатидилэтаноламина, основную обменную реакцию между серином эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге [2, 10].

Считается, что эффект силимарина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлен в основном уменьшением продукции агрессивных свободных радикалов, которые приводят к расстройству функций митохондрий, уменьшению продукции аденозинтрифосфата, нарушению конформации белков и ферментов [18]. Данные эффекты также приводят к стабилизации и уменьшению проницаемости клеточных мембран и ингибированию перекисного окисления липидов. Благодаря этим механизмам силимарин предотвращает потери трансаминаз, что также приводит к понижению выраженности синдрома цитолиза [3, 9, 19]. Силибинин как ряд других флавоноидов регулирует функциональное состояние стенок капилляров, уменьшает их ломкость, улучшает микроциркуляцию во внутренних органах [20].

Антифибротический эффект силимарина при хронических заболеваниях печени включает два аспекта: предупреждение формирования и прогрессирования фиброза; воздействие на его обратное развитие [2]. В основе прямого фибролитического действия препарата лежат следующие процессы [5, 9]: индукция апоптоза миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента; подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация; увеличение клиренса активных форм кислорода. Следует упомянуть исследование на бабуинах, которым в течение 3 лет давали алкоголь. В группе животных, получавших силимарин, по результатам морфологического исследования печени и динамике сывороточных маркеров фиброза отмечены выраженное замедление развития фиброза и снижение частоты формирования цирроза печени [21]. В экспериментальной модели фиброза печени у крыс, индуцированного диметилнитрозамином, показано, что стандартизированный силимарин с высокой степенью доказательности снижал степень фиброза печени, содержание в ней коллагена [22].

Силибинин способен блокировать специфические места связывания двух мощных гепатотоксинов, содержащихся в ядовитых грибах рода *Amanita* (бледная поганка), – аманитин (α -амантин)-циклический октапептид, ингибитор РНК-полимеразы II и их транспортные системы [4], а также останавливать индуцированную фаллоидином (основное токсическое вещество бледной поганки) потерю калия [2, 10]. Кроме того, при интоксикации ядом бледной поганки силибинин ограничивает нарушение липидного обмена, что характеризуется снижением содержания эфиров холестерина в сыворотке крови и повышением уровня свободных жирных кислот в печени [10]. Описаны терапевтические эффекты силимарина при отравлении лекарствами и органическими соединениями [15, 23].

Результаты исследований

Исследование HALT-C (The Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial) включало 1145 пациентов с гепатитом С, не ответивших на проведенную ранее противовирусную терапию, но давших согласие на продолжение лечения пегелированными интерферонами. У больных, использовавших одновременно и силимарин, отмечались меньшая выраженность печеночных симптомов

(усталость, тошнота, боли в области печени, анорексия, мышечные и суставные боли) и лучший уровень качества жизни по сравнению с лицами, не получавшими препарат [24]. В целом считается, что пероральное применение препаратов расторопши при вирусном гепатите целесообразно при его сочетании с алкогольным или токсическим [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при назначении силибинина при алкогольном циррозе печени выявлено достоверное снижение уровня трансаминаз крови и содержания проколлагена-III-пептида в печени по сравнению с плацебо-группой [25]. Трехмесячный прием силибинина по 140 мг 3 раза в день лицами с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающееся употребление алкоголя, способствовал снижению активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы, содержания холестерина и мочевой кислоты в крови, улучшению показателей бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечено значительное снижение выраженности стеатоза [10].

В исследовании, опубликованном в 1998 г., которое проводилось у 200 лиц с той же патологией и вирусной инфекцией, позитивного эффекта назначения 450 мг силимарина в сутки по сравнению с плацебо-группой в отношении уровня биохимических показателей установлено не было, хотя определялась тенденция к увеличению выживаемости в группе силимарина за счет уменьшения частоты кровотечений и поражения центральной нервной системы ($p \approx 0,059$) [26]. Нельзя расценивать результаты работы как отрицательные, поскольку выживаемость – одна из твердых конечных точек, подтверждающая эффективность препарата с высокой доказательностью.

В 2005 г. коллектив авторов из Копенгагской гепатобилиарной группы (Копенгаген, Дания) провели систематический обзор эффективности экстракта расторопши пятнистой у пациентов с алкогольной болезнью печени, в том числе сопровождающейся вирусными гепатитами В и С. Исследователи пришли к выводу, что экстракт расторопши не изменял частоту осложнений основного заболевания и смертельных случаев во всех группах, при этом только в одном из отобранных исследований, опубликованном в 1989 г., авторы наблюдали уменьшение смертности пациентов с алкогольной болезнью печени [27]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 170 лиц с алкогольным циррозом печени и пролеченным стандартизированным силимарином, 4-летняя выживаемость была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо ($58 \pm 9\%$ против $39 \pm 9\%$); $p = 0,036$ [28].

При анализе смертельных исходов, обусловленных болезнью печени, также только в одном исследовании эффективность силимарина была подтверждена. Обнаружено, что силимарин статистически значимо нормализовал уровни билирубина и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Результаты метаанализа влияния силимарина на уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и АСТ авторы сочли неопределенными, так как при использовании модели фиксированных эффектов уровни показателей статистически достоверно снижались, при использовании модели случайных эффектов – нет [27].

Недостатком данного обзора является тот факт, что анализируется только одна работа, посвященная изучению морфологических изменений ткани печени под влиянием экстракта расторопши [29, 30]. В данном исследовании, включившем 116 пациентов с алкогольной болезнью печени, не было обнаружено значимого улучшения гистологической картины при использовании силимарина в суточной дозе 420 мг на протяжении 3 мес в сравнении с плацебо [31], в то же время к моменту написания указанного обзора уже был опубликован ряд других подобных сообщений, которые, возможно, были забракованы по той или иной причине при первичном анализе [29, 30]. Среди них

рандомизированное двойное слепое исследование, в котором у лиц с алкогольной болезнью печени было установлено улучшение морфологической картины (у 14 из 15 больных интервенционной группы) на фоне значительного снижения уровня АСТ и АЛТ по сравнению с участниками контрольной группы (4 из 14 человек) [32].

Следует согласиться с мнением А.В.Матвеева и соавт. [29, 30], что авторами были применены жесткие критерии включения исследований в обзор, непонятна логика комбинирования исследований алкогольной болезни печени и вирусных гепатитов. Соответственно, авторы обзора [27], принимая во внимание низкое методологическое качество работ, затруднились сделать однозначный вывод о влиянии силимарина на смертность пациентов с алкогольной болезнью печени и алкогольной болезнью в сочетании с гепатитами В и/или С.

В то же время анализ 8 исследований эффективности силимарина у лиц с алкогольным поражением печени позволил сделать вывод об уменьшении смертности в группе силимарина, относительный риск составил 0,39 ($p \approx 0,02$). При включении в метаанализ больных с инфекцией (гепатиты В, С, В+С) относительный риск равнялся 0,5 [26]. Необходимо отметить, что ни в одной из работ, включенных в обзор, не было продемонстрировано увеличения смертности при приеме силимарина, что позволило авторам метаанализа сделать вывод о хорошем профиле безопасности препарата.

В 2008 г. коллектив швейцарских исследователей опубликовал обновленную версию [33] своего метаанализа 2001 г., посвященного клиническому опыту использования силимарина. В анализ были включены 19 работ, название, дизайн которых отвечали критериям «двойной» или «слепой». При алкогольной болезни печени уровень АСТ достоверно снижался в группах, принимавших данный препарат. При незначительных различиях между эффектами силимарина и плацебо на общую смертность пациентов с алкогольной болезнью печени (16,1 и 20,5% соответственно) препарат существенно влиял на смертность, обусловленную патологией печени (10,0 и 17,3%); $p < 0,01$. Препарат снижал частоту осложнений алкогольного гепатита, в частности энцефалопатии.

В заключение хотелось бы обратиться к обзору, подготовленному А.В.Матвеевым и соавт. [29, 30], в котором подчеркивается, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, стандартизированный силимарин является эффективным препаратом у лиц с алкогольной болезнью печени, позволяющим добиться позитивного лабораторного ответа и уменьшения выраженности субъективных симптомов, не проявляя при этом негативного действия на выживаемость больных. Для окончательного суждения по этому вопросу необходимо проведение рандомизированных клинических исследований с хорошим дизайном, включающим анализ твердых конечных точек.

Обнаружено, что силимарин снижает уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина в крови повышает тощачковый уровень инсулина при сахарном диабете типа 1 на фоне цирроза печени [34]. Следует отметить итальянское 12-месячное рандомизированное исследование, включавшее 60 пациентов с алкогольным циррозом печени и инсулинозависимым сахарным диабетом. Силимарин в дозе 600 мг/сут статистически достоверно ($p < 0,01$) снижал потребность в инсулине, концентрацию глюкозы и инсулина в крови (натощак и среднесуточный уровень), содержание гликозилированного гемоглобина, глюкагонстимулированного С-пептида и малонового диальдегида по сравнению с исходными показателями и плацебо-группой [35].

В предварительных данных наблюдения за 85 пациентами с НАЖБП в комбинации с вирусным гепатитом С и без

него изучалась эффективность комплекса силимарина, витамина Е и фосфолипидов. Отмечены значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз, выраженности гепатоза [36]. Через год были опубликованы данные, свидетельствующие, что у пациентов с НАЖБП, но не в сочетании с вирусным гепатитом, наблюдались значительное уменьшение выраженности фиброза (при ультразвуковом исследовании), стойкое снижение уровня трансаминаз, понижение гиперинсулинемии у всех пролеченных больных [37].

В плацебо-контролируемом исследовании, включившем 50 лиц с НАЖБП, силимарин в суточной дозе 140 мг в течение 8 нед способствовал статистически достоверной активности трансаминаз ($p < 0,001$). В плацебо-группе такого эффекта не наблюдалось [38]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентам с НАЖБП назначался силимарин в суточной дозе 280 мг в течение 2 мес. Выявлено уменьшение уровня АЛТ (нормализация в 52% случаев против 18% случаев в плацебо-группе) и АСТ (62% больных против 20% больных в плацебо-группе); $p < 0,0001$. Отмечен хороший профиль безопасности препарата [39].

Имеется сообщение, что оригинальный силибинин отличается высокой эффективностью при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, возникающей вследствие лекарственной гепатотоксичности. У лиц с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, в течение 7 дней нормализовалась активность глутамат-пируват-трансаминазы, в то время как в плацебо-группе данный эффект достигался только на 23-й день. В отношении ГГТП данные показатели составляли 10 и 14 дней соответственно [10]. Эффективность оригинального силимарина показана в отношении лекарственных гепатитов, вызванных приемом психотропных препаратов; показана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [40] и открытом контролируемом исследовании [41].

В последние 20 лет публикуются клинические работы, в которых демонстрируются антифибротические свойства силимарина, основным объектом этих исследований являются пациенты с метаболическим синдромом и печеночным стеатозом, алкогольной болезнью печени [29, 30]. Эффект обнаружен с помощью чувствительных биохимических маркеров фиброгенеза, таких как проколлаген-III-пептид.

Антифибротический эффект стандартизированного силимарина обнаружен в клиническом исследовании, включившем 792 пациентов со стеатозом печени, стеатогепатитом и циррозом печени разной этиологии, которые в течение 12 нед получали стандартизированный силимарин в дозе 140 мг 2–3 раза в день. К окончанию курса лечения у 95,7% больных обнаружено существенное улучшение или клинико-биохимическая ремиссия заболевания с нормализацией содержания проколлаген-III-пептида, сывороточного маркера фиброза [12].

Недавно были опубликованы результаты 6-месячного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, включившего 37 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Больные были рандомизированы для получения 570 мг силимарина и 240 мкг селенометионина ($n=19$) или плацебо ($n=18$) ежедневно в течение 6 мес. Спустя 6 мес у пациентов, получавших силимарин, отмечены снижение уровней липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, повышение сывороточного уровня селена, качества жизни; это позволило авторам сделать вывод, что препарат может быть эффективным средством снижения риска прогрессирования рака вследствие тесной взаимо-

связи степени дислипидемии и прогрессирования данного онкологического процесса [43].

Основное действующее вещество дымянки лекарственной – производное фумаровой кислоты – алкалоид протопин. В целом свойства фумарина представляются следующими [6, 13, 19, 44–46]: холеретическое, спазмолитическое, снижение литогенности желчи, нормализация количества секретируемой желчи, снижение метеоризма, нормализация тонуса толстой кишки.

Холекинетическое и спазмолитическое действия фумарина не противоречат друг другу, приближая его влияние к эффектам холецистокинина, разрешая спазм сфинктера Одди, нормализуя моторную функцию желчевыводящих путей при их дискинезии как по гиперкинетическому, так и гипокинетическому типу. Благодаря механизму обратной связи фумарин снижает всасывание холестерина в кишечнике, его секрецию в желчь и синтез холестерина в печени, эффективно восстанавливает дренажную функцию желчевыводящих путей, предупреждая развитие застоя желчи и образование конкрементов в желчном пузыре, облегчает поступление желчи в кишечник.

Соответственно, комбинированный препарат, содержащий оба данных фитосредства, имеет большие перспективы для применения. Таким средством является Гепабене, одна капсула которого содержит сухой экстракт плодов расторопши пятнистой 83,1 мл, в том числе силимарин в количестве 50 мг с содержанием силибинина 22 мг, а также сухой экстракт травы дымянки лекарственной, в том числе протопина 4,13 мг. Соответственно, лечебные свойства препарата определяются оптимальным сочетанием гепатопротекторного действия экстракта расторопши пятнистой и нормализующего секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей влияния дымянки аптечной. Именно поэтому данный препарат с учетом результатов большого количества исследований рекомендуется в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболевания желчевыводящих путей, постхолецистэктомического синдрома, хронических токсических поражений печени, в комплексной терапии лиц со стеатозом печени и сахарным диабетом типа 2 [8, 19, 44, 46–49].

В отечественном описательном клинико-биохимическом исследовании 33 пациентам с жировой болезнью печени назначали Гепабене по 1 капсуле – 3 раза в сутки во время еды в течение 12 нед. У всех больных были купированы боли в правом подреберье, чувство тяжести сохранились у 5 из 30, диспептический синдром – у 7 из 23, причем выраженность симптомов снизилась и у них. У 22 пациентов с нарушениями моторной функции билиарного тракта отмечено ее восстановление. Установлено достоверное снижение уровней АСТ, АЛТ, ГГТП [50].

В отделении хронических заболеваний печени ЦНИИ гастроэнтерологии были отобраны 42 пациента (13 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст 64,9 года) с хроническими поражениями печени невирусной этиологии (алкогольной, лекарственной, метаболической). Гепабене назначали в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение месяца. У 88% отмечена положительная динамика клинико-биохимических показателей и моторной функции желчного пузыря. На фоне приема Гепабене качество жизни как хорошее оценили 62% пациентов, удовлетворительное – 26%, без изменений – 12%. Среди больных с отсутствием улучшения были лица с желчнокаменной болезнью. В процессе динамического наблюдения были зарегистрированы приступы боли в правом подреберье с иррадиацией в лопатку, отмечено транзиторное увеличение активности в 1,5–2 раза, а также АЛТ, щелочной фосфатазы и ГГТП по сравнению с исходным уровнем, что не исключало наличие дисфункции сфинктера Одди (билиарный вариант). Двое пациентов были подвергнуты плановой лапароскопической холецистэктомии. Отмечены

уменьшение болевого синдрома на 3–4-е сутки от начала приема препарата и его исчезновение к концу 2-й недели у 58% лиц; улучшение аппетита и нормализация стула к концу 1-й недели терапии – у 82%; улучшение настроения и уменьшение слабости через 3 нед – у 64%. Показатели цитолиза нормализовались у 24%, тенденция к нормализации гиперферментемии (до 1,3 нормы) выявлена в 53% случаев; получено снижение ферментов холестаза до 1,5 нормы во всех случаях повышения. Установлено снижение на 28% содержания общего холестерина и триглицеридов у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Нормализация сократительной функции желчного пузыря отмечена у 64%, исходно имевших дисфункцию по гипомоторному типу; увеличение холеретической активности обнаружено в 31% случаев; исчезновение сладжа выявлено у 28% больных. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что применение Гепабене приводит к снижению клинико-биохимической активности у пациентов пожилого возраста при хронических поражениях печени алкогольной этиологии и метаболических сдвигах [46].

Рекомендованные способы применения и дозы

Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки. При ночном болевом синдроме рекомендуется дополнительно принимать еще 1 капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до 6 капсул (максимальная суточная доза) в 3–4 приема в течение дня. Согласно опыту нашей кафедры [6] лучше начинать с назначения по 1 капсуле 2 раза (утром и в обед), а затем увеличивать дозу на 1 дозу каждые 2–4 дня для исключения излишней стимуляции желчного пузыря, что особенно актуально для лиц с болями спастического характера в правом подреберье. Целесообразен и индивидуальный подбор дозы в зависимости от выраженности моторно-тонических нарушений билиарного тракта и массы тела пациента. В ряде случаев целесообразно назначение препарата за 30 мин до еды, так как дымянка подготавливает желчный пузырь к сокращению, а сам факт приема пищи является дополнительным стимулирующим фактором. В результате желчь взаимодействует с химусом более активно. Если же выделение желчи происходит с запозданием, уже после эвакуации химуса из двенадцатиперстной кишки в межпищеварительный период могут появляться горечь во рту, дискомфорт в эпигастрии за счет патологического дуоденогастроэзофагального рефлюкса и формирования рефлюкс-гастрита [6].

Заключение

Комбинированный фитопрепарат Гепабене является эффективным и безопасным средством терапии ряда заболеваний гепатобилиарной системы как монотерапевтическое, так и в составе комплексной терапии. Соответственно, его следует рекомендовать практикующим врачам для использования на всех этапах помощи больным с данной патологией.

Литература/References

- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. М.: ФНМХЦ им. Н.И.Пирогова, 2010. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Leikarshtvennye porazheniia pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. M.: FNMKhts im. N.I.Pirogova, 2010. [in Russian]*
- Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека*. 2012; 2: 24–31. / Gubergrits N.B., Fomenko P.G., Lukashevich G.M., Golubova O.A. *Farmakoterapevticheskie efekty i klinicheskie vozmozhnosti etalonnogo preparata silimarina. Farmateka. 2012; 2: 24–31. [in Russian]*
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheriavyy Yu.A. *Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsionalnye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]*

- nal'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichenik S.G., Shulenin S.N. *Gepatoprotektory. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
- Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека*. 2011; 12: 16–22. / Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N. i dr. *Fibroz pecheni: mekhanizmy razvitiia i voprosy terapii. Farmateka. 2011; 12: 16–22. [in Russian]*
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю. Применение препарата Гепабене в терапии бескаменного холецистита. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (8): 36–40. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Yu. *Primenenie preparata Gepabene v terapii beskamnennogo kholetsistita. Consilium Medicum. 2012; 14 (8): 36–40. [in Russian]*
- Kren V., Valterova D. Silybin and silymarin – new effects and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149 (1): 29–41.
- Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (1): 41–5. / Uspenskii Yu.P., Balukova E.V. *Metabolicheskii sindrom i nealkogol'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. 2009; 11 (1): 41–5. [in Russian]*
- Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. *Leikarshtvennye porazheniia pecheni: uchebnoe posobie dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]*
- Скакун Н.П., Шманько В.В., Окrimovich Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995. / Skakun N.P., Shman'ko V.V., Okrimovich L.M. *Klinicheskaiia farmakologiya hepatoprotektorov. Ternopol', 1995. [in Russian]*
- Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоров'я України*. 2009; 6/1: 7–10. / Tkach S.M. *Effektivnost' i bezopasnost' hepatoprotektorov s tochkii zreniia dokazatel'noi meditsiny. Zdorov'ia Ukraini. 2009; 6/1: 7–10. [in Russian]*
- Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. *Лілі України*. 2002; 11: 2–5. / Garnik T. *Gepatoprotektornoe deistvie fitosredstv v kompleksnoi terapii i reabilitatsii bol'nykh khronicheskim hepatitom. Lili Ukraini. 2002; 11: 2–5. [in Russian]*
- Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Consilium Medicum*. 2009; 11(1): 41–5. / Uspenskii Yu.P., Balukova E.V. *Metabolicheskii sindrom i nealkogol'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. 2009; 11(1): 41–5. [in Russian]*
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (8): 72–6. / Bakulin I.G., Sandler Yu.G. *Vozmozhnosti primeneniia hepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 72–6. [in Russian]*
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: Рациональные аспекты применения: учебное руководство для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Kucheriavyy Yu.A., Morozov S.V. *Gepatoprotektory: Ratsionalnye aspekty primeneniia: uchebnoe rukovodstvo dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]*
- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9–20.
- Garcia-Macera P, Mateo J. Silibinin inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha and mTOR/p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. *Oncogene* 2009; 28 (3): 313–24.
- Abenavoli L, Aviello G, Capasso R et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2011; 1 (3): 173–7.
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010; 1. / Polunina T.E., Maev I.V. *Mesto hepatoprotektorov v praktike internistov. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2010; 1. [in Russian]*
- Маев И.В., Петухов А.Б., Тутельян В.А. и др. Биологически активные добавки к пище в профилактической и клинической медицине. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ, 1999. / Maev I.V., Petukhov A.B., Tutel'ian V.A. i dr. *Biologicheski aktivnye dobavki k pishche v profilakticheskoi i klinicheskoi meditsine. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: VUNMTs, 1999. [in Russian]*
- Lieber CS, Leo MA, Cao Q et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatitis fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 336–9.
- Lin YL, Hsu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. *Phytother Res* 2008; 22 (1): 69–76.
- Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI et al. Amanitin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*). *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151 (13): 764–8.

24. 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 (2): 605–12.
25. Feher J, Deak G, Muzes G et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1989; 130 (51): 2723–7.
26. Parés A, Planas R, Torres M et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28 (4): 615–21.
27. Rambaldi A, Bradly PJ, Iaquinio G et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (11): 2583–91.
28. Ferenci P, Dragosics B, Ditttrich H et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9 (1): 105–13.
29. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. Эффективная фармакотерапия. 2011; 4: 38–41. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina u patientsov s alkogol'noi bolezni'u pecheni i nealkogol'nym steatogepatozom. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 4: 38–41. [in Russian]
30. Матвеев А.В., Коняева В.И., Матвеева Н.В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. РЖГГК. 2011; 5: 64–70. / Matveev A.V., Koniaeva V.I., Matveeva N.V. Effektivnost' silimarina pri khronicheskikh dif-fuznykh zabolevaniiax pecheni. *RZhGGK*. 2011; 5: 64–70. [in Russian]
31. Trinchet JC, Coste T, Levy VG et al. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13 (4): 120–4.
32. Salmi HA, Sarna S. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (4): 517–21.
33. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9–20.
34. Мараховский Ю.Х. Легалон. Минск, 2011. / Marakhovskii Yu.Kh. *Legalon*. Minsk, 2011. [in Russian]
35. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A et al. Longterm (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin needed and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997; 26 (4): 871–9.
36. Federico A, Trappolieri M, Tuccillo C et al. A new silybin vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 2006; 55 (6): 901–2.
37. Loguercio C, Federico A, Trappolieri M et al. The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (9): 2387–95.
38. Hajaghamohammadi AA, Ziaee A, Rafiei R. The efficacy of silymarin in decreasing transaminase activities in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Hepat Mon* 2008; 8 (3): 191–5.
39. Hashemi SJ, Hajiani E, Sardabi EH. A placebocontrolled trial of silymarin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2009; 9 (4): 265–70.
40. Palasciano G, Portincasa P, Palmeri V et al. The effect of silymarin on malondialdegid in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994; 55 (5): 537–45.
41. Saba P, Galeon F, Salvadorini F et al. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz Med Ital* 1976; 135: 236–51.
42. Schuppan D, Stroscher W, Burkard G et al. Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z Allg Med* 1998; 74: B. 577–84.
43. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J. The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy – a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154 (3): 239–44.
44. Новоженев В.Г., Белков С.А., Бакулин И.Г. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени. Методические рекомендации. Под ред. А.Л.Ракова. М.: Наброс Фарма Пат. Лтд., 2006. / Novozhenov V.G., Belkov S.A., Bakulin I.G. *Primenenie gepatoprotektivnoi terapii pri lechenii khronicheskikh zabolevanii i porazhenii pecheni: Metodicheskie rekomendatsii*. Pod red. A.L.Rakova. M.: Nabros Farma Pat. Ltd., 2006. [in Russian]
45. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. М.: Медпрактика-М, 2007. / Gubergrits N.B. *Khronicheskaiia abdominal'naia bol'. Biliarnaia bol'. Bol' pri zabolevaniiax pecheni*. M.: Medpraktika-M, 2007. [in Russian]
46. Ильченко Л.Ю. Гепабене в лечении патологии гепатобилиарной системы у пожилых. РМЖ. Болезни органов пищеварения (Прил.). 2003; 1: 24–7. / Il'chenko L.Yu. *Gepabene v lechenii patologii gepatobiliarnoi sistemy u pozhilykh*. RMZh. *Bolezni organov pishchevarenii* (Pril.). 2003; 1: 24–7. [in Russian]
47. Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю. Билиарная патология и Гепабене. Справ. поликли. врача. 2012; 7: 16–9. / Gavrilina N.S., Il'chenko L.Yu. *Biliarnaia patologii i Gepabene*. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 7: 16–9. [in Russian]
48. Гаврилина Н.С. Место Гепабене в лечении алкогольной болезни печени. Справ. поликли. врача. 2012; 8: 6–12. / Gavrilina N.S. *Mesto Gepabene v lechenii alkogol'noi bolezni pecheni*. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 8: 6–12. [in Russian]
49. Осадчук М.А., Липатова Т.Е., Конькова А.В. Значение эпителиоцитов желудка, иммуно-позитивных к NO-синтазе, в формировании хронического холецистита. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2004; 5: 26–30. / Osadchuk M.A., Lipatova T.E., Kon'kova A.V. *Znachenie epiteliotsitov zheludka, immunopozitivnykh k NO-sintaze, v formirovanii khronicheskogo kholetsistita*. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2004; 5: 26–30. [in Russian]
50. Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Егорова Н.В. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени. Фарматека. 2010; 15: 87–92. / Burkov S.G., Arutiunov A.T., Egorova N.V. *Effektivnost' preparata Gepabene v lechenii zhirovoy bolezni pecheni*. *Farmateka*. 2010; 15: 87–92. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Казюлин Александр Нисонович – д-р мед. наук, акад. РАЕН, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru

Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком

Г.В.Варлан, С.Е.Гальцова✉

ГБУЗ Городская клиническая больница №5 Департамента здравоохранения г. Москвы. 107014, Россия, Москва, ул. Стромьнка, д. 7

В 2013 г. в России выявлено на 15,0% больше случаев злокачественных новообразований по сравнению с 2003 г. В общей структуре заболеваемости колоректальный рак занимает 5-е место и выявляется чаще всего уже при распространенных формах болезни, при которых химиотерапия (ХТ) является необходимым этапом лечения. Гепатотоксичность – один из наиболее частых побочных эффектов ХТ. В статье оценивается эффективность адemetионина в лечении гепатотоксичности у больных колоректальным раком на фоне проведения ХТ. Согласно результатам проведенного нами исследования и данных литературы адemetионин является эффективным гепатопротектором.

Ключевые слова: колоректальный рак, лекарственная гепатотоксичность, адemetионин, химиотерапия.

✉rocalla@list.ru

Для цитирования: Варлан Г.В., Гальцова С.Е. Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 35–37.

Treatment of hepatotoxic reactions to chemotherapy in patients with colorectal cancer

G.V.Varlan, S.E.Galtsova✉

City clinical hospital №5 of the Department of Health of Moscow. 107014, Russian Federation, Moscow, ul. Stromynka, d. 7

In 2013, in Russia were found 15.0% more cases of malignancies as compared to 2003. In the overall structure of the incidence of colorectal cancer is the 5th place and revealed often already at common forms of the disease, for which chemotherapy (CT) is necessary stage of treatment. Hepatotoxicity – one of the most common side effects of chemotherapy. The article assesses the effectiveness ademetionine in the treatment of liver toxicity in patients with colorectal cancer on the background of chemotherapy. According to the results of our study and literature data ademetionine is an effective hepatoprotector.

Key words: colorectal cancer, drug hepatotoxicity, ademetionine chemotherapy

✉rocalla@list.ru

For citation: Varlan G.V., Galtsova S.E. Treatment of hepatotoxic reactions to chemotherapy in patients with colorectal cancer. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 35–37.

В 2013 г. в России выявлено 535 887 новых случаев злокачественных новообразований (54,2% – у женщин, 45,8% – у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375). В общей структуре заболеваемости колоректальный рак занимает 5-е место. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак ободочной кишки стоит на 5-м месте (5,9%) у мужчин, у женщин – на 4-м (7,0%).

Средний возраст заболевших в 2013 г. составил 64,0 года: для мужчин – 64,2; женщин – 63,8.

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают 2-е место (15,4%) после болезней системы кровообращения (53,5%), опережив травмы и отравления (9,9%).

В свою очередь, среди злокачественных новообразований как причин смерти рак ободочной кишки составляет 7,6% и прямой кишки – 5,8%.

Выявляемость рака на ранних (I, II) стадиях – залог успешного лечения и сохранения высокого качества жизни у пациента; на ее реализацию направлено большинство скрининговых мероприятий. Тем не менее колоректальный рак обнаруживается чаще всего уже при распространенных формах болезни, при которых химиотерапия (ХТ) является необходимым этапом лечения.

Противоопухолевая цитостатическая терапия – системное лечение, которое оказывает повреждающее действие на разные органы и системы. Гепатотоксичность – один из наиболее частых побочных эффектов ХТ и зависит от препарата, доз и схем его применения, а также сопутствующих хронических заболеваний печени. Патология печени требует изменения режима терапии, удлинения интервалов между курсами, что снижает эффективность проводимого лечения, а в ряде случаев – прекращения лекарственного лечения (см. таблицу).

Метаболизм лекарственных препаратов в печени проходит несколько основных этапов: I – с участием системы цитохрома P450, монооксигеназ и других ферментов; II – биотрансформация, конъюгация метаболитов с эндогенными молекулами; III – транспорт и экскреция продуктов биотрансформации. Важную роль в развитии токсического повреждения печени играют реактивные метаболиты и свободные радикалы. Реактивные метаболиты связываются с белками и липидами мембран, вызывая их перекисное окисление. Это ведет к развитию структурных и функциональных нарушений, повышающих активность аминотрансфераз и вызывающих гибель гепатоцитов.

Цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов. До 90% проявлений гепатотоксичности включают:

- 1) острый гепатоцеллюлярный гепатит;
- 2) острый холестатический гепатит;
- 3) смешанный гепатит.

По критериям доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов относится S-аденозил-L-метионин (адemetионин).

По данным литературы, гепатотоксичность при проведении ХТ колоректального рака достигает 70%, а анти-EGFR-терапии – до 52% (таргетная терапия).

Для диагностики токсического повреждения печени используются клинические и лабораторные данные, дополнительно можно применять инструментальные методы (компьютерную, магнитно-резонансную томографии и др.), биопсию.

По соотношению показателей аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АСТ/АЛТ) можно судить о характере гиперферментемии. В норме отношение АСТ/АЛТ ближе к 1,0. При отношении АСТ/АЛТ < 0,7 подтверждается

печеночный характер гиперферментемии. Если отношение АСТ/АЛТ > 1,3, имеет место гиперферментемия внепеченочного генеза.

Коррекция доз цитостатиков при гепатотоксичности в основном ориентирована на уровень повышения общего билирубина и трансаминаз.

Разработка новых подходов и интенсификации режимов ХТ – один из путей достижения успехов в современной онкологии. Однако негативной стороной ХТ становятся побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них.

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма.

В реакциях трансметилирования адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др.

У лиц с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе уровня прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ), аминотрансфераз и др.

Цель нашего исследования: оценка эффективности адеметионина в профилактике и лечении гепатотоксичности у больных колоректальным раком на фоне проведения ХТ.

Материал и методы

За период с мая 2014 г. по май 2015 г. в отделении ХТ ГБУЗ ГКБ №5 г. проведено лечение 30 пациентов с колоректальным раком. До начала терапии биохимические показатели крови были в пределах нормы у всех больных.

Применялись следующие режимы ХТ:

- FOLFOX 6: оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед.
- XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² 1 день, капецитабин 2000 мг/м² 1–14-й день; начало очередного курса на 22-й день.
- FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 200 мг/м² 1–2-й день, фторурацил – 400 мг/м² 1–2-й день, фторурацил – 1200 мг/м² 48-часовая инфузия, интервал – 14 дней.

К комбинациям цитотоксических препаратов у лиц с метастатическими стадиями заболевания по показаниям добавлялась таргетная терапия (анти-VEGF и анти-EGFR).

На фоне 2–3-го курса ХТ у 17 (56,7%) пациентов развились признаки лекарственной гепатотоксичности.

Характеристика пациентов, включенных в исследование:

- Возраст больных составлял от 41 до 79 лет: 41–60 лет – 12 (70,6%); 61–79 лет – 5 (29,4%) человек. Общее состояние оценивалось по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 1 – 11 пациентов; 2 – 6 больных.
- Из 17 пациентов: у 3 имелся вирусный гепатит С в неактивной стадии, 2 – являлись вирусоносителями гепатита В, 2 – имели длительный алкогольный анамнез, 3 – страдали ожирением 3-й степени.
- У всех пациентов отмечался печеночный цитолиз АЛТ > 2 верхних границ нормы (ВГН) либо повышение

Предсказуемая гепатотоксичность противоопухолевых препаратов (Russian Society of Clinical Oncology – RUSSCO, 2014)

Препараты	Частота гепатотоксичности, %
Цитарабин	44–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30%
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалколоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

АЛТ > 2 ВГН в сочетании с увеличением ЩФ, но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляло менее 5.

- У 5 пациентов отмечался смешанный тип повреждения печени.
- Увеличение уровня общего билирубина в 1,5 раза выше нормы наблюдалось у 4 больных. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 60 до 80 г/л).
- Адеметионин назначался внутрь по 400 мг 2 раза в день ежедневно в течение минимум 4 нед на фоне ХТ. Оценка динамики уровня трансаминаз проводилась через 2, 3, 4 нед и более от начала применения препарата в одной лаборатории.
- Первая степень гепатотоксичности (критерии гепатотоксичности National Comprehensive Cancer Network – NCCN) имела место после 2–3 курсов ХТ у 10 больных; 2-я – у 5; 3-я – у 2 (RUSSCO, 2014).

Результаты

Уровень АСТ и АЛТ через 2 нед лечения адеметионином существенно не изменился ни у одного пациента.

Через 3 нед в группе лиц с 1-й степенью гепатотоксичности уровень АСТ снизился до нормы (<37 ЕД/л) у 3 человек, АЛТ (<40 ЕД/л) – у 2. В группе больных со 2 и 3-й степенями гепатотоксичности через 3 нед лечения отмечалось только незначительное снижение уровня трансаминаз.

Через 4 нед приема адеметионина печеночные показатели снизились до нормы еще у 7 пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности. Кроме того, отмечено снижение показателей АСТ и АЛТ у всех пациентов со 2-й степенью гепатотоксичности до нижней границы значений, характеризующих эту степень поражения печени.

Таким образом, через 4 нед уровень трансаминаз снизился до нормы у всех лиц с 1-й степенью гепатотоксичности. При 2-й степени гепатотоксичности показатели трансаминаз также снизились, но не достигли уровня, характерного для 1-й степени.

На фоне приема адеметионина еще в течение 2 нед (всего 6) продолжали снижаться трансаминазы у пациентов 2–3-й степени гепатотоксичности.

Для нормализации уровня трансаминаз при 2-й степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием адеметионина: у 2 пациентов – 2 мес, у 3 – 3 мес.

У пациентов с 3-й степенью гепатотоксичности уровень трансаминаз снизился до 1-й степени (89 ЕД/л) после 4 мес приема адеметионина.

Прием адеметионина в режиме по 400 мг внутрь 2 раза в день в течение всего срока терапии способствовал уменьшению степени выраженности симптомов депрессии и астенического синдрома, что сопровождалось положи-

тельным эмоциональным напряжением, исчезновением апатии и заторможенности. Препарат не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов, что свидетельствует о его благоприятном профиле безопасности.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность адеметионина при лечении гепатотоксичности, обусловленной поли-ХТ (ПХТ):

- В дозировке 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед на фоне ПХТ позволяет полностью устранить появление синдрома цитолиза без изменения схемы ПХТ у всех пациентов с 1-й степенью лекарственной гепатотоксичности.
- Стабилизирует уровень трансаминаз независимо от степени гепатотоксичности, что позволяет больным получить ПХТ в полном объеме и в запланированные сроки.
- Не вызывает побочных реакций при длительном применении.

Выводы

Согласно результатам проведенного нами исследования и данным литературы адеметионин в настоящее время является эффективным препаратом для лечения гепатотоксичности при проведении ХТ.

Литература/References

1. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 1133–8.
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
3. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы и методы ее коррекции. *Фарматека*. 2010; 17 (211): 82–90. / Kaziulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Problemy gepatotoksichnosti pri provedenii protivopukholevoi khimioterapii raka molochnoi zhelezy i metody ee korrektsii. *Farmateka*. 2010; 17 (211): 82–90. [in Russian]
4. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 3: 66–72. / Kaziulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Vozmozhnosti preodoleniya gepatotoksichnosti pri provedenii kombinirovannogo i kompleksnogo lecheniya raka molochnoi zhelezy. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 3: 66–72. [in Russian]
5. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». М., 2010. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Leкарstvennye porazheniya pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. FGU «NMXTs im. N.I. Pirogova»*. M., 2010. [in Russian]
6. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474–85.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandes MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 512–21.
8. Floyd J, Mirza I, Sachs B et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 50–67.
9. Rodriguez-Frias EA, Lee WM. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin Liver Dis* 2007; 11 (3): 641–62.
10. Liorit Y, Perlemuter G, Malka D et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5 (5): 268–78.
11. Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Снеговой А.В. и др. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина. 2015; 26: 41–7. / Larionova V.B., Zeinalova P.A., Snegovoi A.V. i dr. Predvaritel'nye rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoy nabludatel'noi programmy otsenki populiatsii patsientov s LIPP vsledstvie khimioterapii, poluchaiushchikh Geptral v RF. Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina. 2015; 26: 41–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варлан Геннадий Валентинович – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ГКБ №5
Гальцова Светлана Евгеньевна – врач-онколог ГБУЗ ГКБ №5. E-mail: rocalla@list.ru

Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе

Л.В.Винокурова[✉], Д.С.Бордин, Е.А.Дубцова, К.А.Никольская, А.В.Смирнова, Г.Г.Варванина

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Цель: исследовать функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) у больных после резекционных операций на ПЖ по поводу осложненного хронического кальцифицирующего панкреатита (ХКП) и новообразований ПЖ.

Обследованы 52 больных: 30 пациентов с ХКП, 16 из которых подверглись хирургическому лечению, и 22 пациента после резекционных операций по поводу новообразований ПЖ. Контрольную группу составили 20 человек, не страдающих заболеваниями органов пищеварения.

Уровень С-пептида больных ХКП во всех группах исследуемых был достоверно снижен по сравнению с контрольным значением. Не получено достоверной разницы между группами, получавшими консервативное и хирургическое лечение (14 и 16 больных соответственно). Причем разницы не было как по всей группе с хирургическим лечением, так и между подгруппами с разными видами оперативного лечения (дренирующие, резекционные, резекционно-дренирующие операции). Аналогичные данные получены при исследовании экзокринной функции ПЖ (фекальная эластаза 1).

Установлено, что уровень С-пептида для оперированных по поводу рака ПЖ составил $0,9 \pm 0,3$ мкг/г и $1,9 \pm 0,3$ мкг/г – для группы контроля, т.е. выявлено достоверное снижение С-пептида ($p=0,0005$). Однако данное исследование носило ограниченный характер и требует расширения.

Сделан вывод, что при ХКП на фоне осложненного течения и хирургических вмешательств развивается функциональная недостаточность ПЖ (как экзокринная, так и эндокринная). При этом хирургическое лечение не оказывает влияния на процесс развития функциональной недостаточности ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная функция, сахарный диабет, фекальная эластаза, С-пептид, рак поджелудочной железы.

[✉]vinokurova1952@mail.ru

Для цитирования: Винокурова Л.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А. и др. Некоторые аспекты лечения больных после операций на поджелудочной железе. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 38–41.

Some aspects of the treatment of patients after surgery on the pancreas

L.V.Vinokurova[✉], D.S.Bordin, E.A.Dubtsova, K.A.Nikolskaia, A.V.Smirnova, G.G.Varvanina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

Objective: to investigate the functional state of the pancreas (P) in patients after resection of pancreas operations for complications of chronic pancreatitis calcification (CPC), and tumors of the pancreas.

The study included 52 patients: 30 CPC patients, 16 of which were subjected to surgical treatment, and 22 patients after resection surgery for tumors of the pancreas. The control group consisted of 20 people, not suffering from diseases of the digestive system.

The level of C-peptide in CPC patients in all studied groups was significantly reduced in comparison with the control value. No significant difference between the groups treated with conservative and surgical treatment (14 and 16 patients, respectively) was noted. And the difference was not as the whole group with surgery and between subgroups with different types of surgical treatment (draining, resection, resection-draining operation). Similar results were obtained in studies of exocrine pancreatic (fecal elastase 1).

The level of C-peptide for surgery for pancreatic cancer was $0,9 \pm 0,3$ mg/g and $1,9 \pm 0,3$ mg/g for the control group, that is, there was a significant decrease in C-peptide ($p=0.0005$). However, this study was limited and required further expansion.

It is concluded that the CPC on the background of complicated surgeries and developing functional insufficiency of the pancreas (exocrine like and endocrine). This surgery does not affect the development of functional pancreatic insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine function, diabetes, fecal elastase, C-peptide, pancreatic cancer.

[✉]vinokurova1952@mail.ru

For citation: Vinokurova L.V., Bordin D.S., Dubtsova E.A. et al. Some aspects of the treatment of patients after surgery on the pancreas. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 38–41.

Большая часть неэндокринной патологии поджелудочной железы (ПЖ) представлена тремя заболеваниями: острым, хроническим панкреатитом (ХП) и раком ПЖ [1]. Основными клиническими синдромами, наблюдаемыми при поражении ПЖ разной этиологии, являются: болевой, внешнесекреторной панкреатической недостаточности, внутрисекреторной недостаточности ПЖ. Кроме того, выделяют синдром билиарной гипертензии, признаки сегментарной портальной гипертензии, нарушение проходимости верхних отделов желудочно-кишечного тракта, симптомы поражения центральной нервной системы, воспалительные, в том числе и гнойно-септические поражения ПЖ [2].

Осложнения при ХП различны по своему генезу, что обусловлено временем их появления. Кисты, псевдокисты, тромбоз селезеночной вены, экссудативный плеврит, абсцесс относятся к ранним осложнениям. Кальциноз ПЖ, псевдотуморозный панкреатит, сахарный диабет (СД) относят к поздним осложнениям [3].

Связь СД и рака ПЖ впервые была установлена в 1991 г. [4] и до сих пор является областью тщательного изучения механизмов этой взаимосвязи [5–7].

Самая высокая частота осложнений ХП встречается при алкогольном панкреатите, в сравнении с другими этиологическими формами заболевания. Появление осложнений

существенно отражается на течении болезни: изменяются характер и степень выраженности клинических проявлений, что во многих случаях меняет тактику лечения больных.

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ является причиной трофологических нарушений при ХП. В последние годы все чаще обсуждается нарушение минерального обмена при ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

При дефиците витамина D снижается содержание кальция и фосфора в костной ткани (матрикс кости растет, а отложение кальция задерживается). Также может развиваться вторичный гиперпаратиреоз [1]. Вследствие панкреатической обструкции, хронического воспаления может развиваться остеопороз. Во всех перечисленных случаях наблюдается мальабсорбция, которая в тяжелой стадии способствует развитию остеопении.

Больным ХП часто проводится хирургическое лечение по поводу осложнений. Следует подчеркнуть, что в отличие от неоперированных пациентов у больных, подвергавшихся хирургическому лечению по поводу поражения ПЖ, на первый план в клинической картине часто выходят симптомы развившихся осложнений как естественного течения ХП или опухолей ПЖ, так и выполненных хирургических процедур. Анализ и учет изменений клинических

и лабораторных показателей течения поражения ПЖ под влиянием лечения, в частности после перенесенных хирургических вмешательств на ПЖ, ее протоковой системе, позволяют оценить эффективность применения лечебных методов, выявить поздние осложнения и объективно определить прогноз [2].

Особое место в отношении тяжести панкреатической недостаточности занимает состояние после резекционных операций на ПЖ. Степень функциональной недостаточности ПЖ у таких больных зависит от объема резекции, полноценности дренирования панкреатического секрета в тонкую кишку, типа анастомоза между протоком ПЖ и просветом пищеварительного тракта [8].

Была поставлена цель: исследование экзокринной и эндокринной функций ПЖ у больных, перенесших резекционные операции на ПЖ по поводу осложнений хронического кальцифицирующего панкреатита (ХКП) и новообразований ПЖ.

Материалы и методы

В ГБУЗ «МКНЦ» (Центральном научно-исследовательском центре гастроэнтерологии) с 2013 по 2014 г. были обследованы 52 больных, из них 30 пациентов с ХКП, 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 22 до 69 лет, средний возраст составил $46,5 \pm 21,9$ года (1-я группа), и 22 пациента после резекционных операций по поводу новообразований ПЖ: 18 – после панкреатодуоденальной резекции, 2 – после дистальной резекции и 2 больных перенесли панкреатэктомию, возраст пациентов составил от 45 до 74 лет, средний – $67,0 \pm 7,25$ года (2 группа). Таким образом, возраст больных, страдающих новообразованиями ПЖ, был выше, чем больных, страдающих ХП. В связи с этим контрольные подгруппы для каждой группы были скорректированы по возрасту: 10 человек без заболеваний органов пищеварения составили группу контроля для 1-й группы и 10 человек без заболеваний органов пищеварения – для 2-й группы больных.

Диагноз ХП был подтвержден результатами лабораторных и инструментальных исследований. Всем больным проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопическая ультрасонография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Дополнительно проводилось лабораторное исследование С-пептида, паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови иммунохемилюми-

несцентным методом с использованием стандартного набора реактивов Siemens (Германия), фекальной эластазы 1 методом иммуноферментного анализа, стандартным набором реактивов «Bioserv Diagnostics» (Германия).

Статистическую обработку данных ввиду малой выборки проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 с применением непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В результате обследования больных ХКП было выявлено, что панкреатическая гипертензия встречалась у 25 больных, острый деструктивный панкреатит с панкреонекрозом в анамнезе был отмечен у 9 больных, сочетание кальцифицирующего панкреатита с постнекротическими кистами выявлено у 19 больных, вирусногепатиты – у 18 пациентов, СД, специфический тип – у 18 пациентов, из них 6 получали инсулинотерапию. Хирургическое лечение проведено 16 пациентам по поводу осложнений: 3 больным были проведены дренирующие операции, 3 – резекционные операции и 10 – резекционно-дренирующие (по Фрею). Получали только консервативное лечение 14 больных.

Уровень С-пептида во всех группах исследуемых был достоверно снижен по сравнению с контрольным значением (табл. 1).

Не получено достоверной разницы между группами, получавшими консервативное и хирургическое лечение. Причем разницы не было как по всей группе с хирургическим лечением, так и между подгруппами с разными видами оперативного лечения. Аналогичные данные получены при исследовании экзокринной функции ПЖ на основе наличия эластазы 1 в кале (табл. 2).

Таким образом, при ХКП на фоне осложненного течения и хирургических вмешательств развивается функциональная недостаточность ПЖ (как экзокринная, так и эндокринная). При этом хирургическое лечение не оказывает влияния на процесс развития функциональной недостаточности (табл. 3).

Кроме определения С-пептида в крови исследовали концентрацию ПТГ (табл. 4). Было установлено, что среднее значение концентрации ПТГ в крови у больных ХКП составило $55,9 \pm 39,1$ пг/мл, в то время как в группе контроля – $37,5 \pm 15,9$ пг/мл. Различия не было статистически досто-

Таблица 1. Уровень С-пептида в крови у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	С-пептид, нг/мл	
		Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Консервативная терапия	14	$1,2 \pm 0,3$	0,1
Дренирующие операции	3	$0,5 \pm 0,5$	0,3
Резекционные операции	3	$1,0 \pm 0,3$	0,2
Резекционно-дренирующие операции (Фрея)	10	$0,5 \pm 0,6$	0,2
Контроль	10	$2,5 \pm 1,4$	0,5

Таблица 2. Уровень фекальной эластазы 1 у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Эластаза кала, мкг/г	
		Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Консервативная терапия	14	$42,05 \pm 64,1$	17,1
Дренирующие операции	3	$23,8 \pm 44,2$	25,5
Резекционные операции	3	$19,9 \pm 6,8$	3,9
Резекционные, дренирующие операции (Фрея)	10	$39,0 \pm 54,5$	20,6
Контроль	12	$400 \pm 67,1$	19,4

Таблица 3. Достоверность различий показателей С-пептид и эластаза 1 у обследованных лиц ($p \leq 0,05$)

Показатели для сравнения	С-пептид, нг/мл			Эластаза 1, мкг/г		
	Контроль	Консервативное лечение	Все операции	Контроль	Консервативное лечение	Все операции
Контроль	–	0,00005	0,0004	–	0,00002	0,00002
Дренирующие операции	0,01	0,2	–	0,009	1,0	–
Резекционные операции	0,01	0,2	–	0,009	1,0	–
Резекционно-дренирующие операции	0,0003	0,1	–	0,0004	1,0	–
Консервативное лечение	–	–	0,0004	–	–	0,19

Таблица 4. Уровень ПТГ в крови у больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Среднее $\pm$ стандартное отклонение, пг/мл	Стандартная ошибка
Контроль	17	37,5 $\pm$ 15,9	3,8
Больные ХКП	17	55,9 $\pm$ 39,1	9,5

верным, $p=0,11$ (табл. 5), однако в группе больных ХКП были выявлены 6 человек, уровень гормона у которых был существенно выше и составил 69–148 пг/мл (см. табл. 4).

Установлено, что различия между уровнем ПТГ в группе больных ХКП носят статистически достоверный характер. Группа больных ХКП четко разделилась на две части – где уровень гормона детектировали до 69 пг/мл (11 больных) и выше 69 пг/мл (6 больных). Таким образом, в отношении уровня ПТГ группа больных ХКП носит неоднородный характер, что согласуется с предположением о наличии гиперпаратиреоидизма у данных больных. Однако в исследовании были проанализированы разнородные группы больных, что не позволяет делать однозначные выводы.

Учитывая возрастные особенности течения ХП и связанных с ними патологий, а также время болезни, больные раком были ранжированы по возрасту. Выделены группы больных раком ПЖ из возрастной категории 50–70 лет (средний возраст 65,0 $\pm$ 5,8 года) и группа контроля с аналогичной возрастной группой (средний возраст 58,1 $\pm$ 6,7 года). Установлено, что уровень С-пептида составил 0,9 $\pm$ 0,3 мкг/г для оперированных по поводу рака ПЖ и 1,9 $\pm$ 0,3 мкг/г для группы контроля. Уровень достоверно снижен (значение $p=0,0005$). Однако данное исследование носило ограниченный характер и требует расширения.

Колебания показателей активности фекальной эластазы 1 составляли 0–500 мкг/г, а стандартная ошибка была выше допустимой. Нормальный уровень эластазы кала выявлялся у 30% больных после панкреатодуоденальной резекции по поводу новообразования ПЖ, а значения, близкие к 0, – после тотальной панкреатэктомии.

Таким образом, можно заключить, что у больных ХКП при формировании кальциноза ПЖ можно прогнозировать развитие СД [9]. Раннее развитие кальцификации и проведение панкреатодуоденэктомии являются факторами риска формирования СД. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ у всех больных СД специфического типа тяжелой степени, т.е. экзокринная и эндокринная недостаточность, развиваются параллельно.

Известно, что экзокринная недостаточность ПЖ приводит к снижению всасывания жиров, в том числе и жирорастворимых витаминов, в частности витамина D. За счет образования нерастворимых соединений кальция с жирными

ми кислотами, препятствующими его всасыванию, происходит потеря мышечной массы вследствие недостатка экзогенных аминокислот, нарушения фосфорно-кальциевого обмена [1]. Изменения фосфорно-кальциевого обмена сопряжены с более высокой частотой вторичного гиперпаратиреоидизма и дефицитом витамина D.

Опухоль ПЖ зачастую сама является причиной диабета у этих больных (от 5 до 80%). Механизмы этого явления плохо изучены [7, 10]. В литературе имеются спорные данные о результатах проведения оперативного лечения рака ПЖ и влиянии его на течение СД. Тезис о том, что проведение оперативного лечения приводит к значительному улучшению эндокринной функции ПЖ, до сих пор не подтвержден [5, 6]. Данные, полученные при исследовании больных в ГБУЗ «МКНЦ», эти выводы подтвердили – связь между оперативным лечением больных и течением диабета не была установлена.

Все больные, перенесшие резекцию ПЖ или панкреатэктомию, как и больные ХКП, имели тяжелую внешнесекреторную недостаточность ПЖ, уровень эластазы 1 кала у этих больных составлял менее 50 мкг/г. Клинически внешнесекреторная недостаточность ПЖ проявлялась метеоризмом, увеличением частоты и объема стула. У 14 (26,9%) больных отмечался кашицеобразный стул до 2 раз в сутки. Эти больные находились на ферментозаместительной терапии. 21 (40,4%) больной отмечал жидкий стул 3–5 раз в сутки, и 17 (32,7%) больных беспокоил частый жидкий стул – более 5 раз в сутки. Две последние группы составили больные, не получавшие адекватной ферментозаместительной терапии. В качестве ферментозаместительной терапии 38 больным из общего числа больных (52) был назначен препарат Пангрол. Пангрол – новый современный капсулированный панкреатин, произведенный по инновационной запатентованной технологии, позволяющей обеспечить высокую эффективность лечения ферментной недостаточности. Капсулы содержат мини-таблетки одного размера, покрытые кишечнорастворимой и функциональной мембраной, обеспечивающей контролируемое высвобождение липазы, равномерность перемешивания с пищей и оптимальную активацию ферментов. Кислотоустойчивая оболочка мини-таблеток способствует защите от агрессивных факторов в желудке и началу активации

Таблица 5. Достоверность различий значений уровня ПТГ в группе больных ХКП

Группы обследованных	Число обследованных	Среднее $\pm$ стандартное отклонение, пг/мл	Стандартная ошибка	Достоверность различий (p)
Больные с уровнем до 69 пг/мл	11	34,1 $\pm$ 11,3	3,4	0,0009
Больные с уровнем 69–148 пг/мл	6	73,7 $\pm$ 39,4	16,1	

ферментов в кишечнике. 36 больных получали Пангрол в течение 15 дней в суточной дозе 150 000–160 000 Ед/сут, 2 больных, перенесших панкреатэктомию, получали препарат в дозе 200 000 Ед/сут.

Препарат переносился больными хорошо. Только у 1 (2,6%) больной несмотря на проводимое лечение сохранялась диарея, не имевшая дозозависимого эффекта, что было расценено как индивидуальная непереносимость препарата и потребовало его замены.

Критерием адекватно подобранной дозы ферментозаместительной терапии служит уменьшение таких клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ, как диарея, стеаторея, метеоризм. В дальнейшем наблюдается повышение массы тела.

В результате 2-недельного лечения препаратом Пангрол у 29 (76,3%) больных отмечена нормализация стула и у 8 (21,1%) – урежение его частоты до 2 раз в сутки с уплотнением консистенции. Все больные отмечали значительное уменьшение метеоризма. Таким образом, препарат Пангрол, используемый в качестве ферментозаместительной терапии, уже в течение 2 нед применения способствовал уменьшению или ликвидации клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ в виде диареи и, соответственно, способствовал улучшению качества жизни больных.

Итак, все больные, перенесшие операции по резекции ПЖ, нуждаются в адекватной ферментозаместительной терапии и, при необходимости, в инсулинотерапии.

Литература/References

1. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. / Gubergits N.B., Kaziulin A.N. Metabolicheskaia pankreatologiya. Donetsk: Lebed', 2011. [in Russian]
2. Данилов М.В., Федоров В.Д. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы. М.: Медицина, 2003. / Danilov M.V., Fedorov V.D. Povtornye i rekonstruktivnye operatsii pri zabolevaniakh podzheludochnoi zhelezy. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
3. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease. J Gastroenterol 2007; 42: 101–19.
4. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. Cancer Causes Control 1991; 2 (5): 307–14.
5. Pang W, Yuan Y. New perceptions of interrelationship between pancreatic cancer and diabetes. Am J Digest Dis 2014; 1 (1): 37–43.
6. Zhang C, Yang G, Ling Y et al. The early diagnosis of pancreatic cancer and diabetes: what's the relationship? J Gastrointestinal Oncol 2014; 5 (6): 481.
7. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? Pancreas 2011; 40 (3): 339–51.
8. Губергриц Н.Б. Панкреатическая недостаточность после хирургических вмешательств на органах пищеварения. Вестн. панкреатологии. 2013; 1 (18): 15–21. / Gubergits N.B. Pankreaticheskaia nedostatochnost' posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na organakh pishchevarenii. Vestn. pankreatologii. 2013; 1 (18): 15–21. [in Russian]
9. Lohr M, Andren-Sandberg A. Pancreatitis – Diagnosis and Therapy. 1st edition. Bremen: UNI-MED, 2011; p. 256.
10. Aruoma OI, Somanah J, Bourdon E et al. Diabetes as a risk factor to cancer: Functional role of fermented papaya preparation as phytonutritional adjunct in the treatment of diabetes and cancer. Mutat Res Fund Mol M 2014; 768: 60–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: vinokurova1952@mail.ru
Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ. E-mail: d.bordin@mknc.ru
Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru
Никольская Карина Аксельевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ. E-mail: gastro2@yandex.ru
Смирнова Анна Вячеславна – науч. сотр. лаб. доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ. E-mail: smirn-ova@mail.ru
Варванина Галина Григорьевна – ст. науч. сотр. лаб. научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ. E-mail: varvaninag@mail.ru



ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Объединенной Двадцать первой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 12 по 14 октября 2015 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, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; 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.

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 9 по 11 октября 2015 года** будет проведена 90-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, «ГАСПРО».

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.

Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза

Ю.А.Кучерявый✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Нутритивная недостаточность (мальнутриция) является главным маркером неблагополучия при хроническом панкреатите (ХП) за счет выпадения главной функции поджелудочной железы в пищеварительном конвейере. Знание механизмов развития этого синдрома может помочь клиницисту в понимании наиболее оправданной тактики ведения пациентов с ХП во избежание появления и прогрессирования мальнутриции, негативно сказывающейся на долгосрочном прогнозе больных.

Ключевые слова: мальнутриция, хронический панкреатит, патофизиология.

✉ proped@mail.ru

Для цитирования: Кучерявый Ю.А. Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 42–46.

Malnutrition in chronic pancreatitis: mechanisms of pathogenesis

Yu.A.Kucheryavy✉

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Nutritional deficiency (malnutrition) is the principal marker of distress in case of chronic pancreatitis (CP) due to a loss of the main pancreatic function during digestion. The knowledge of the mechanisms of syndrome development can help clinician to understand the most justified surveillance of CP patients to avoid the occurrence and progression of malnutrition, affecting the long-term prognosis of patients.

Key words: malnutrition, chronic pancreatitis, pathophysiology.

✉ proped@mail.ru

For citation: Kucheryavy Yu.A. Malnutrition in chronic pancreatitis: mechanisms of pathogenesis. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 42–46.

Введение

Трофологическая (нутритивная, белково-энергетическая) недостаточность (ТН), или мальнутриция, – это синдром, характеризующийся дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей, нарушении утилизации в организме, избыточной потере или расходе, а также комбинации указанных нами причин [8].

Мальдигестия (абсолютный дефицит секреции панкреатических ферментов) является типичным исходом хронического панкреатита (ХП) любой этиологии с длительным анамнезом, постнекротического острого панкреатита (ОП), состояний после резекции поджелудочной железы (ПЖ) или панкреатэктомии у лиц с ХП [7]. Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) у пациентов с ХП может сопровождаться стеатореей, мальнутрицией, а также снижением качества жизни [18]. В среднем от момента манифестации симптомов ХП до появления признаков мальдигестии проходит приблизительно 8–9 лет у лиц с алкогольным ХП и более 15 лет – при идиопатическом неалкогольном панкреатите [24]. Низкая эффективность консервативных мероприятий по купированию боли в первые годы от манифестации ХП формирует у ряда больных показания к хирургическому лечению (резекционные или комбинированные с продольной панкреатоеюностомией методики или тотальную панкреатэктомию с аутотрансплантацией островковых клеток ПЖ) [18], в исходе которых тяжесть мальдигестии лишь увеличивается.

С учетом ключевой роли ПЖ в пищеварительно-транспортном конвейере разумно предполагать, что выраженное структурное повреждение ПЖ с глубокой функциональной недостаточностью этого жизненно важного органа не может не сказываться на обмене веществ больного ввиду нарушения нормального переваривания и всасывания нутриентов, прогрессирующего дефицита макро- и микронутриентов и часто сопутствующего сахарного диабета (СД). Клиническая манифестация очевидной мальнутриции может запаздывать на месяцы и годы от момента появления первых симптомов ХП, совпадая с ис-

тощением депо после длительного периода субклинического или асимптомного течения [3], что формирует сегодня серьезную проблему разработки объективного скрининга статуса питания у пациентов с ХП. Мальабсорбция жира у лиц с ХП, безусловно, считается основой мальнутриции, однако тяжесть ТН у больных ХП коррелирует с тремя основными патогенетическими факторами [9]: первичный дефицит нутриентов, панкреатическая мальдигестия и мальабсорбция, гиперметаболизм.

К настоящему времени можно смело утверждать, что развитие дефицита питательных веществ и нутритивной недостаточности – недооцененно частое явление при ХП. Это в некоторой степени объясняется довольно сложной патофизиологией мальнутриции при данном заболевании, включая помимо мальдигестии и СД разнообразное ограничение в питании, особенно при постпрандиальном усилении боли, специфику рациона питания, обусловленную хроническим алкоголизмом, и многое другое [18].

Первичный дефицит нутриентов у лиц с ХП

Общепризнанно, что пациенты с ХП часто самостоятельно редуцируют рацион питания как по причине постпрандиального усиления боли, так и за счет ограничения жирной пищи и пищевых волокон, усиливающих стеаторею и диарею [18]. Действительно, низкий индекс массы тела – ИМТ (<20 кг/м²), диарея и стеаторея фиксируются у 32, 57 и 24% лиц с ХП, соответственно, нуждающихся в медицинской реабилитации [11]. Ряд других исследований показал наличие нутритивной недостаточности со снижением массы тела у пациентов с ХП, которым требуется хирургическое лечение, сохраняющейся и в послеоперационном периоде в течение длительного времени [10, 22, 25].

Пациенты с алкогольным ХП имеют более выраженную нутритивную недостаточность в силу ограничений рациона питания и изменения метаболизма под воздействием алкоголя [19]. Именно в этой группе наиболее часто регистрируются запущенные случаи ХП с тяжелой эндо- и экзокринной панкреатической недостаточностью, выраженной ТН. Минимально необходимый суточный кало-

раж у злоупотребляющих алкоголем достигается за счет этанола и углеводов, рацион крайне дефицитен по белкам, витаминам и микроэлементам [3]. В одном из последних исследований у больных алкогольным ХП были отмечены уменьшение массы худого тела при сохраненной жировой прослойке, дефицит магния и витамина D, а также достоверно более низкий уровень холестерина относительно лиц, злоупотребляющих алкоголем без панкреатита [29].

У многих пациентов с ХП развивается мальнутриция ятрогенного характера вследствие жесткого соблюдения пациентом пока еще традиционно рекомендуемой в России диеты (ранее называемой «стол №5п»), характеризующейся значительным ограничением жира, запретом сырых овощей и фруктов [1]. Без альтернативной нутритивной поддержки такое «традиционное питание» является чрезвычайно дефицитным по калоражу за счет ограничения жиров и легкоусвояемых углеводов, не содержит достаточного количества эссенциальных жирных кислот, микроэлементов и витаминов, в первую очередь жирорастворимых. Неприятие врачами несбалансированности такой «традиционной» диеты у лиц с ХП, отсутствие адекватной нутритивной поддержки может приводить к глубокой ТН [3].

Интересно, что с позиций современной науки такой подход признается эмпирическим, отчасти экстраполированным с модели ОП, согласно которой панкреатит развивается при употреблении обильной жирной пищи у больного с желчнокаменной болезнью или в сочетании с высокими дозами алкоголя. Систематизация данных научных исследований в последнее время показала, что рацион питания, включая жиры, весьма условно можно считать фактором риска ОП [30] или нельзя считать вовсе [32]. Если говорить про ХП, то в последнее десятилетие переоценка научных фактов и большое количество высококачественных исследований привели к тому, что пациентам с ХП не рекомендуется какое-либо ограничение жира в рационе, поскольку его усвоение в условиях мальдигестии будет определяться только адекватностью (чаще всего правильно выбранной дозой) заместительной ферментной терапии (ЗФТ) [23].

Рассмотрим доказательства роли жира в патофизиологии ХП и свидетельства необходимости его сокращения в питании больных. Действительно, рацион с высоким содержанием жира (25% суточного рациона и более) можно рассматривать в качестве фактора риска развития ХП и его осложнений, что основано на факте стимулирующего действия пищи на панкреатическую секрецию путем выделения избыточного количества холецистокинина [17] и даже отражено в современной классификационной системе М-ANNHEIM [26].

Доказательства возможности повреждения ПЖ при длительном применении диет с высоким содержанием жира получены в исследованиях на экспериментальных животных длительностью от 2–4 нед до 160 дней [12, 31, 33]. При этом речь идет скорее о развитии жировой дистрофии (липоматоза), чем признаков панкреатита [33]. Что немаловажно, возможность реализации таких морфологических изменений отмечается при использовании высокожировых диет у крыс с индукцией гиперлипидемии и в условиях оксидативного стресса в ПЖ [33, 35], т.е. условиях повышенной потребности в антиоксидантах. Кроме того, давно известно, что для развития повреждения ПЖ в условиях высокожировой диеты необходимо сочетанное воздействие токсических доз этанола, определяющее очаговые изменения паренхимы (жировые некрозы, апоптоз ацинарного эпителия, фиброз и т.п.) только в 20% случаев [31]. Важно, что низкое содержание жира в рационе (5%) в сочетании с ежедневным введением этанола экспериментальным животным приводило только к стеатозу ПЖ и

умеренному отеку паренхимы без гибели клеток и индукции фиброза [31]. Таким образом, экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что высокожировая диета в сочетании с оксидативным стрессом в ПЖ и параллельным применением алкоголя способны индуцировать развитие ОП и ХП у крыс. Учитывая новейшие экспериментальные данные о патофизиологии повреждения ПЖ при сочетанном воздействии высокожировой диеты и этанола, все более очевидной становится роль звездчатых клеток ПЖ, активирующихся в условиях оксидативного стресса и определяющих прогрессирование фиброза [34].

Однако какое отношение результаты цитируемых нами исследований имеют к человеку? Неужели результаты этих исследований по оценке влияния избыточного содержания жира в рационе у крыс создают базис врачебной рекомендации о необходимости резкого сокращения жира в рационе человека, страдающего ХП? Ведь в данных экспериментах на животных речь шла именно о высоком содержании жира в рационе (30% калорий и более от суточного рациона!!!), что в клинической практике наблюдается весьма нечасто – всего в 14,3% случаев согласно данным клинических исследований [12]. В этой связи чрезвычайно интересны единичные научные работы, посвященные изучению этой проблемы у человека. Так, оценка рациона питания у пациентов с алкогольным панкреатитом показала, что около 50% суточных калорий определялось алкоголем, при этом употребление жира было достоверно меньшим, чем у здоровых людей [20], что противоречит гипотезе о значении высокого содержания жира в рационе как фактора риска развития ХП у человека. Эти факты находят свое отражение в крупнейшем на сегодняшний день клиническом исследовании, включавшем 168 лиц с ХП разной этиологии. Алкогольная этиология отмечена у 53,0% больных, идиопатический ХП был определен в 29,2% случаев. Авторами было обнаружено, что применение высокожировой диеты характеризуется повышенным риском затяжных болей в животе (относительный риск 2,84; 95% доверительный интервал 1,06–7,61) и более ранним возрастом установления диагноза ХП (37,0±13,9 года против 45,8±13,0 года); $p=0,03$ [12]. Установленные факты лишь косвенно указывают на неблагоприятное воздействие высокожировой диеты на течение ХП. Интересно, что авторы цитируемой работы не обнаружили никакой зависимости между употреблением высокожировой диеты и тяжестью ХП, а также риском развития осложнений [12].

Учитывая возможность дисбаланса липопротеинов в крови у лиц с ХП, способного повышать риск раннего атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХП, адекватное поступление жиров, контролируемое адекватной ЗФТ, вероятно намного более важно, чем предполагалось ранее [23]. Тем не менее недавние результаты исследований в Западной Европе показали, что 58% лиц с ХП ограничивают содержание жира в рационе, в том числе без рекомендации врача [27].

Таким образом, можно заключить, что теоретического обоснования для значимого сокращения жира в сбалансированном рационе питания у пациентов с ХП нет. Экспериментальные и малочисленные клинические данные свидетельствуют о возможном нежелательном воздействии высокого содержания жира в рационе, что не противоречит идее о сохранении нормального содержания жира в рационе пациентов с ХП (не более 25% от суточного калоража). С учетом важнейшей рекомендации об исключении применения алкоголя у лиц с ХП вне зависимости от этиологии заболевания риск потенциальных нежелательных последствий у тех из них, кто не употребляет алкоголь, и рацион которых содержит нормальное количество жира, практически отсутствует. Памятуя о значи-

мости оксидативного стресса в патофизиологии ХП, недостаток жирорастворимых антиоксидантных субстанций (витамины А и Е), наблюдаемый у пациентов с ХП, может усугубляться дефицитным по жирам рационом. Желание больных сокращать их содержание в рационе питания, обусловленное субъективным ощущением облегчения от этого, не должно мотивировать врача поддерживать такое решение. Аргументом для такого пациента будет объяснение врачом сути недостатка собственных панкреатических ферментов при ХП. Так, именно наличие ЭНПЖ объясняет плохую переносимость больным жиродержащей пищи, что может быть компенсировано не сокращением жира в рационе (и отсутствием возможности полноценно питаться), а только адекватными дозами современных препаратов для ЗФТ ЭНПЖ.

Панкреатическая мальдигестия

У пациентов с ХП развиваются стеаторея и дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е и К [18]. Мальнутриция и снижение массы тела отмечаются как у больных ХП с ЭНПЖ, так и пациентов с ХП и сохранной функцией ПЖ, причем за счет уменьшения как массы худого тела, так и жировой массы [21]. Логично предположить наличие более выраженного дефицита массы тела, недостатка макро- и микронутриентов и снижение функциональной (физической) активности у больных при наличии ЭНПЖ по сравнению с пациентами с ХП с сохранной функцией ПЖ, что и было доказано в специально спланированных исследованиях [14]. В связи с этим по аналогии с клинической и субклинической мальнутрицией можно выделить симптомную и асимптомную ЭНПЖ [23], которые клинически и патофизиологически тесно связаны между собой (см. таблицу).

Эффективность ЗФТ в коррекции ИМТ и нутриционных параметров [17, 21] прямо доказывает значимость мальдигестии в развитии мальнутриции у пациентов с ХП.

Главный аспект коррекции панкреатической мальдигестии как важнейшей причины нутритивной недостаточности у лиц с ХП – адекватность ЗФТ. Используя экстраполяцию научных данных, нашей научной группой около десятилетия тому назад были сформулированы теоретические основы дозирования микрокапсулированных препаратов панкреатина [2], доказанные последующими исследованиями [5, 6]. Однако до сих пор в России совершается большое количество ошибок практикующими врачами в назначении ЗФТ [18]. Любопытно, что недавнее крупное исследование в Нидерландах показало отсутствие адекватного применения режимов ЗФТ и за рубежом. Оказалось, что большинство пациентов с ХП получали неадекватное лечение – у 50% из них были недостаточные

дозы панкреатина, у 75% – персистировала стеаторея [27]. Точную причину подобных находок трудно верифицировать, поскольку в ее основе могут лежать как ошибочные врачебные решения, так и нивелирование доз ферментов самими больными, а также сочетание этих факторов [23].

Гиперметаболизм

Интересны данные исследований, свидетельствующие о снижении массы тела и жировой массы тела у пациентов с ХП как с панкреатической недостаточностью, когда это можно объяснить мальабсорбцией жира, так и без таковой [14]. Сниженная тощая масса тела может привести к уменьшению функциональной активности и работоспособности, что было обнаружено в 34% случаев у лиц с ХП с умеренной и тяжелой редукцией массы тела, несомненным негативным влиянием на качество жизни таких больных за счет выраженной слабости, наблюдавшейся в 46% случаев [13]. Возможным объяснением редукции массы тела у пациентов без ЭНПЖ становится усиление метаболизма (гиперметаболизм) при хроническом воспалении.

Достаточно давно известно, что у 30–50% лиц с алкогольным ХП увеличены энерготраты покоя [15], что, возможно, объясняется не столько скудным и однообразным рационом питания алкоголиков и мальабсорбцией, сколько специфическим изменением метаболизма у больных, злоупотребляющих алкоголем. Однако в недавнем небольшом исследовании, включавшем 60 амбулаторных пациентов с ХП, признаки нутритивной недостаточности были выявлены в 28% случаев (снижение жировой и мышечной массы, уменьшение силы рукопожатия). При этом у 20% больных, строго соблюдающих рацион питания с низким содержанием жира и имеющих ИМТ < 20 кг/м², было также обнаружено увеличение энерготрат покоя [16]. Установленные факты позволяют предполагать, что, вероятно, гиперметаболизм не всегда соотносится с алкоголизмом.

Действительно, атаки ХП сопровождаются метаболической реакцией, которую бывает довольно сложно отличить от приступов ОП или сепсиса, особенно с учетом того, что она увеличивает тяжесть обострения [18]. Протеолиз скелетной мускулатуры в условиях гиперметаболизма сопровождается снижением уровня аминокислот на 40% от нормальных значений, а также общего объема мышечной массы на 15% [28]. Это представляется чрезвычайно важным, особенно в связи со значительным повышением летальности у пациентов с ОП и персистирующим отрицательным балансом азота.

Нередко у лиц с ХП наблюдается так называемое состояние катаболического стресса с увеличенными уровнями катехоламинов и кортизола и нарушением баланса секре-

Концепция о субклинических и симптомных синдромах мальнутриции и панкреатической недостаточности (по S.Pongprasobchai, 2013 [23], с изм., доп.)		
Критерии	Субклиническая ЭНПЖ, %	Симптомная ЭНПЖ, %
Секреция липазы (процент от нормальной)	<10	<10
Фекальная экскреция жира более 7 г/сут	Да	Да
Очевидная стеаторея	Нет	Да
Клинически очевидные мальдигестия, метеоризм, диарея	Нет/да	Да
Мальнутриция	Да (субклиническая)	Нет (симптомная)
Дефицит витаминов, микроэлементов, липопротеинов, альбумина, транспортных белков крови	Да	Да
Влияние на состояние здоровья больного	Возможно, повышены кардиоваскулярный риск, риск остеопорозассоциированных переломов; не исключается негативное влияние мальнутриции на течение ХП	Комплексное негативное воздействие мальнутриции на состояние здоровья пациента и качество жизни
Эффект ЗФТ	Возможен	Доказан

ции инсулина/глюкагона в результате дисфункции β -клеток, что определяет развитие инсулинорезистентности. У 80% пациентов с ОП с отсутствием предшествующего анамнеза СД требуется терапия инсулином, а у 20–30% после атаки впервые развивается панкреатогенный СД в связи с уменьшением массы β -клеток. Жировой обмен у больных ХП также может меняться в связи с активацией липолиза и ускорения процессов перекисного окисления липидов, при этом клиренс липидов может уменьшаться, приводя к гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [28].

Таким образом, как у лиц с алкогольным ХП, характеризующихся специфическим рационом питания и метаболизмом, так и при ХП любой этиологии, сопровождающемся воспалением, отмечаются гиперметаболические реакции с участием жиров и углеводов. Персистирование ХП в течение длительного времени за счет реализации этого механизма будет способствовать потере калорий и нутритивной недостаточности.

Сочетание механизмов развития мальнутриции у пациентов с ХП

Итак, гиперметаболизм при ХП может приводить к постепенному истощению депо нутриентов, а персистирующая симптоматика (боль, тошнота и рвота, гастростаз, продолжающийся прием алкоголя) становится причиной нарушений питания и усугубляет дефицит макро- и микронутриентов. Мальдигестия, развивающаяся вслед за повреждением паренхимы ПЖ и прогрессирующим фиброзом, в сочетании с дефицитом секреции бикарбонатов замкнет порочный круг патогенеза, определяя невозможность переваривать и усваивать пациентом даже достаточный и сбалансированный рацион питания без ЗФТ [18].

Помимо указанных нами можно рассмотреть и ряд других, менее обоснованных с научной точки зрения, механизмов, возможно играющих роль в развитии мальнутриции у лиц с ХП. Так, глюкозурия как причина потери питательных веществ и вторичных ограничений в питании, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта могут стать дополнительными источниками потерь или недопоступления питательных веществ. Вследствие хронического алкоголизма для больных типичны гипокинезия, физическая инертность, что будет служить фоном для прогрессирующей мышечной гипотрофии [11]. Нутритивная недостаточность может сопровождаться иммунодефицитом с повышенным риском инфекционных заболеваний, увеличивающих расход нутриентов [4].

При ХП возможно сочетание не только первичной и вторичной ТН, но и всех трех механизмов развития вторичной ТН у одного больного, что способствует наиболее быстрому прогрессированию синдрома. Действительно, для большинства пациентов с ХП характерно сочетание двух ведущих механизмов – мальабсорбции и нарушения питания. У ряда больных с длительным анамнезом ХП и/или перенесших деструктивный панкреатит, оперативные вмешательства на ПЖ развивается инкреторная панкреатическая недостаточность, определенно влияющая на обмен веществ. Мальабсорбция обусловлена панкреатической мальдигестией, которая может быть первичной, обусловленной недопоступлением панкреатических ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки, или вторичной – за счет нарушения механизмов активации и/или инактивации ферментов, нарушения сегрегации, пассажа и др. Нарушения питания обусловлены в первую очередь ситофобией, под которой понимают сознательный отказ или минимизацию объема и частоты приема пищи вследствие постпрандиального усиления боли.

У многих пациентов с ХП, особенно билиарной этиологии, развивается первичная ТН ятрогенного характера

вследствие жесткого соблюдения больным традиционно рекомендуемой диеты, характеризующейся значительным ограничением жира, запретом сырых овощей и фруктов без альтернативной нутритивной поддержки. Таким образом, традиционное питание пациентов в рамках стола №5п является дефицитным по калоражу за счет ограничения жиров и легкоусвояемых углеводов, не содержит достаточного количества эссенциальных жирных кислот, микроэлементов, и витаминов, в первую очередь жирорастворимых. Недоучет несбалансированности традиционной диеты, отсутствие адекватной нутритивной поддержки у таких лиц может приводить к глубокой ТН. Частой причиной нарушения питания становится и известная несбалансированность рациона питания у алкоголиков, большая часть которых весьма далеки от комплаентности. Именно в этой группе наиболее часто регистрируются запущенные случаи ХП с тяжелой эндо- и экзокринной панкреатической недостаточностью. Минимально необходимый суточный калораж достигается за счет этанола и углеводов, рацион крайне дефицитен по белкам, витаминам и микроэлементам.

Литература/References

1. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Сорокин В.В. Современный взгляд на проблему рационального питания при хроническом панкреатите. Актуальные вопросы транспортной медицины. 2003; 11: 330–41. / Kaziulin A.N., Kucheriavyy Iu.A., Sorokin V.V. Sovremennyy vzglyad na problemu ratsional'nogo pitaniia pri khronicheskom pankreatite. Aktual'nye vopr. klin. transportnoi meditsiny. 2003; 11: 330–41. [in Russian]
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 5: 19–28. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A. Zamestitel'naia fermentnaia terapiia pri pankreaticheskoi nedostatochnosti. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 5: 19–28. [in Russian]
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008; 4: 3–11. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Moskaleva A.B. Kvashiorkor vzroslykh pri khronicheskom pankreatite. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2008; 4: 3–11. [in Russian]
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Нарушение нутритивного статуса у больных хроническим панкреатитом: клинические и патофизиологические аспекты квашиоркора. Вестн. Клуба Панкреатологов (Укр.). 2009; 1: 48–54. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Moskaleva A.B. Narushenie nutritivnogo statusa u bol'nykh khronicheskim pankreatitom: klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty kvashiorkora. Vestn. Kluba Pankreatologov (Ukr.). 2009; 1: 48–54. [in Russian]
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 6: 29–37. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Sviridova A.V. i dr. Effektivnost' lecheniia vneshnesekretornoj nedostatochnosti podzheludochnoi zhelezy razlichnymi preparatami pankreatina. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2010; 6: 29–37. [in Russian]
6. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А. и др. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Фарматека. 2011; 2: 32–9. / Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheriavyy Iu.A. i dr. Dlitel'naia zamestitel'naia fermentnaia terapiia razlichnymi preparatami pankreatina u bol'nykh khronicheskim pankreatitom s ekzokrinnoy nedostatochnost'iu podzheludochnoi zhelezy. Farmateka. 2011; 2: 32–9. [in Russian]
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита. Клини. медицина. 2013; 9: 10–6. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu khronicheskogo pankreatita. Klin. meditsina. 2013; 9: 10–6. [in Russian]
8. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). Под ред. проф. А.Н.Мартинчика. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. / Martinchik A.N., Maev I.V., Petukhov A.B. Pitaniye cheloveka (osnovy nutritsiologii). Pod red. prof. A.N.Martinchika. M.: GOU VUNMTs MZ RF, 2002. [in Russian]
9. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014; 29 (3): 295–311.

10. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg* 2012; 256 (3): 529–37.
11. Armbrecht U. Chronic pancreatitis: weight loss and poor physical performance – experience from a specialized rehabilitation centre. *Rehabilitation (Stuttg)* 2001; 40: 332–6.
12. Castiñeira-Alvarinho M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2013; 32 (5): 830–6.
13. Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 918–26.
14. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 21–7.
15. Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 533–9.
16. Holst M, Schou-Olesen S, Kohler M et al. Nutritional assessment in ambulatory patients with chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2013; 32 (Suppl. 1): 47.
17. Keller J, Laver P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl. 6): vi1–vi28.
18. Kucheryavyi YA, Andreev DN. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J Nutr Ther* 2014; 3: 122–32.
19. Manari AP, Preedy VR, Peters TJ. Nutritional intake of hazardous drinkers and dependent alcoholics in the UK. *Addict Biol* 2003; 8: 201–10.
20. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM et al. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1988; 48 (1): 148–51.
21. Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *HPB (Oxford)* 2009; 11 (Suppl. 3): 11–5.
22. Park JW, Jang JY, Kim EJ et al. Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br J Surg* 2013; 100 (8): 1064–70.
23. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl. 4): 99–102.
24. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7267–75.
25. Riediger H, Adam U, Fischer E et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 949–59; discussion 959–60.
26. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007; 42 (2): 101–19.
27. Sikkens EC, Cahen DL, Van Eijck C et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol* 2012; 12: 71–3.
28. Skipworth JR, Raptis DA, Wijesuriya S et al. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *JOP* 2011; 12 (6): 574–80.
29. Sobral-Oliveira MB, Faintuch J et al. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol* 2011; 48 (2): 112–8.
30. Thomas T, Mah L, Barreto SG. Systematic review of diet in the pathogenesis of acute pancreatitis: a tale of too much or too little? *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18 (5): 310–5.
31. Tsukamoto H, Townner SJ, Yu GS, French SW. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat. Induction of chronic pancreatitis by alcohol in rats. *Am J Pathol* 1988; 131 (2): 246–57.
32. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144 (6): 1252–61.
33. Yan MX, Li YQ, Meng M et al. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347 (1): 192–9.
34. Zhang LP, Ma F, Abshire SM, Westlund KN. Prolonged high fat/alcohol exposure increases TRPV4 and its functional responses in pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304 (9): R702–11.
35. Zhang X, Cui Y, Fang L, Li F. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in rats. *Pancreas* 2008; 37 (3): e31–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: proped@mail.ru

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несет ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, содержащихся на страницах журнала.

Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом

А.И.Парфенов[✉], О.В.Князев, И.Н.Ручкина

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Цель: ретроспективная оценка эффективности длительного лечения инфликсимабом больных рефрактерными формами язвенного колита (ЯК). **Материал и методы.** В исследование включены 48 больных рефрактерными формами ЯК, получавших инфликсимаб с 2008 по 2014 г. Стероидзависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов. Восемь (16,7%) больных оказались рефрактерными к терапии азатиоприном или 6-меркаптопурином. Индукционная терапия инфликсимабом заключалась в применении инфликсимаба в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед.

Результаты. После проведения индукционного курса 3 (6,3%) больных не ответили на индукционную терапию инфликсимабом и были исключены из исследования. Из 45 больных, ответивших на терапию, 25 (55,5%) до настоящего времени продолжают получать инфликсимаб в дозах 5 мг/кг через каждые 8 нед и находятся в состоянии клинической ремиссии. У 4 (8,8%) пациентов через 18 мес произошла потеря ответа на терапию, что потребовало ее интенсификации. У 2 из них доза инфликсимаба была увеличена в 2 раза, т.е. до 10 мг/кг массы тела, а у 2 сокращено время между введениями с 8 до 4 нед. Изменение терапии оказалось успешным: у всех 4 больных клиническая ремиссия продолжается по настоящее время. В общей сложности у 29 из 45 пациентов, т.е. у 64,4%, поддерживающая терапия инфликсимабом оказалась успешной на протяжении 64 мес при условии повышения ее интенсивности при необходимости.

Заключение. Результаты нашего опыта длительного применения инфликсимаба при ЯК подтверждают международные данные о его высокой эффективности с точки зрения достижения клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению слизистой оболочки толстой кишки и снижения частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: инфликсимаб, язвенный колит.

✉ asfold@mail.ru

Для цитирования: Парфенов А.И., Князев О.В., Ручкина И.Н. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 47–50.

Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis

A.I.Parfenov[✉], O.V.Knyazev, I.N.Ruchkina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

The aim of the study is to retrospectively evaluate the efficacy of long-term infliximab treatment for patients with refractory ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. The study included 48 patients with refractory UC who had been receiving infliximab treatment from 2008 to 2014. Steroid-associated or steroid-refractory UC was diagnosed in 40 (83.3%) patients. Eight (16.7%) patients were resistant to azathioprine or 6-mercaptopurine therapy. We used induction therapy with infliximab in a regimen of 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, and continued the supportive therapy every 8 weeks.

Results. After induction courses, 3 (6.3%) patients did not demonstrate the clinical response to infliximab induction therapy and were excluded from the study. 25 (55.5%) patients in state of clinical remission up to the present day continued to receive infliximab in a regimen of 5 mg/kg every 8 weeks among 45 patients responded to therapy. 4 (8.8%) patients after 18 months therapy became non-responder, and we had to use its intensification. We increased the dose of infliximab in 2 times (to 10 mg/kg of body weight) in 2 patients and we shortened the time between the regimens from 8 to 4 weeks in other 2 patients. The changing in the therapy was successful: all 4 patients had been staying in state of clinical remission up to the present day. As a result the maintenance infliximab therapy was successful during 64 months in 29 (64.4%) patients among 45 providing to increase its intensity if necessary.

Conclusion. The results of long-term usage of infliximab in patients with UC study confirmed the international data concerning the high efficiency in terms of achieving clinical response, the induction of the clinical remission, the ability to heal the mucous membranes lining the colon and decrease the frequency of relapses.

Key words: infliximab, ulcerative colitis.

✉ asfold@mail.ru

For citation: Parfenov A.I., Knyazev O.V., Ruchkina I.N. Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 47–50.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее иммунное воспалительное заболевание толстой кишки, требующее длительной терапии с целью поддержания ремиссии. Большинство пациентов принимают препараты месалазина с положительной динамикой, но 25–35% из них не отвечают на эту терапию и им необходимо лечение глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессорами, включая инфликсимаб, циклоспорин, и/или выполинение колэктомии.

Инфликсимаб является химерным моноклональным иммуноглобулином G₁, антителом против фактора некроза опухоли α (ФНО-α), которое, обладая высоким сродством к свободному и мембраносвязанному ФНО-α, связывает и нейтрализует его. Препарат вызывает лизис клеток воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, приводя к уменьшению воспаления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК).

В крупных контролируемых рандомизированных исследованиях, оценивающих эффекты инфликсимаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, так же как и в нескольких когортных исследованиях, продемонстрировано, что инфликсимаб безопасен и эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК и болезнью Крона. Показано, что клинко-эндоскопическая ремиссия достигается у 35% пациентов с ЯК и у 33%

пациентов с болезнью Крона [1, 2]. Однако некоторые пациенты не отвечают на индукцию инфликсимабом, а у части из них развивается потеря лечебного эффекта с течением времени, что требует изменения тактики лечения, например повышения дозы инфликсимаба или уменьшения интервала между инфузиями [3]. Доказано, что в подобной интенсификации терапии нуждаются до 60% больных ЯК [3–5].

В настоящее время продолжают исследования, оценивающие влияние иммуномодуляторов, таких как азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП), на клиническую эффективность и безопасность терапии инфликсимабом. Установлено, что частота стероиднезависимой ремиссии выше у пациентов с ЯК, получающих одновременно инфликсимаб и азатиоприн, чем у пациентов, находящихся на монотерапии [6]. Однако комбинированная терапия иммуномодуляторами и анти-ФНО-препаратом чаще чревата развитием побочных эффектов и нежелательных явлений, чем монотерапия инфликсимабом. Поэтому комбинированную терапию следует назначать строго по показаниям, и больные, получающие 2 иммуносупрессора, должны находиться под жестким динамическим наблюдением [7]. К тому же остаются неясными результаты долговременной комбинированной терапии инфликсимабом и иммуносупрессором.

Цель нашей работы – ретроспективная оценка эффективности длительного лечения инфликсимабом больных ЯК, необходимости коррекции и выявления благоприятных и неблагоприятных предикторов ответа на терапию.

Материалы и методы

В исследование включены 48 больных с рефрактерными формами ЯК, получавших инфликсимаб в отделении патологии кишечника с 2008 по 2014 г. Клинические и демографические характеристики больных показаны в таблице.

До начала и перед каждым введением больным инфликсимаба исследовали концентрацию гемоглобина и альбумина, С-реактивного белка (СРБ). Состояние СОТК контролировали по критериям эндоскопической шкалы Мейо. Цитомегаловирус (ЦМВ)-инфекцию оценивали путем выявления ЦМВ-антигена и ДНК в сыворотке крови и биоптатах СОТК с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Использовали наборы производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «ДНК-сорб-В» и «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», термоциклер «Rotor-Gene 3000» (Corbet, Австралия).

Критериями рефрактерного течения ЯК служили отсутствие клинического ответа на ежедневную дозу, эквивалентную 1 мг/кг в сутки преднизолона 30 мг в течение 2 нед (*стероидорезистентность*); увеличение активности болезни при снижении дозы ГКС ниже дозы, эквивалентной 10–15 мг преднизолона в сутки, в течение 3 мес от начала лечения или возникновение рецидива болезни в течение 3 мес после окончания лечения ГКС (*стероидзависимость*); потеря клинического ответа на прием азатиоприна или 6-МП и/или снижение уровня лейкоцитов менее 4000/л (*иммуносупрессивный рефрактерный ЯК*).

Активность ЯК оценивали согласно клиническому индексу шкалы Рахмилевича и эндоскопической шкалы Мейо. Индекс Рахмилевича до начала лечения находился в пределах от 8 до 18 баллов и в среднем составлял $10,8 \pm 0,4$ балла. У всех 48 пациентов наблюдались симптомы средней и тяжелой степени ЯК по критериям True-love и Witts. Показатели индекса Мейо находились в пределах от 5 до 10 и в среднем равнялись $6,9 \pm 0,2$ балла.

Клинические и демографические характеристики больных ЯК	
Показатели	M±m
Пол (муж/жен), n (%)	26 (54,1%)/22 (45,9%)
Возраст, лет	36,2±12,6 (17–68)
Длительность заболевания, годы	7,4±3,0 (0,5–22)
Индекс Рахмилевича (клинический), баллы	10,8±0,4
Индекс Мейо (эндоскопический), баллы	6,9±0,2
Характер течения	
Острое течение, n (%)	2 (4,1%)
Хроническое непрерывное течение, n (%)	30 (62,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	16 (33,4%)
Распространенность поражения	
Левосторонний колит, n (%)	19 (39,6%)
Тотальный колит, n (%)	29 (60,4%)
Сопутствующая терапия	
Препараты 5-аминосалициловой кислоты, n (%)	42 (87,5%)
ГКС, n (%)	26 (54,1%)
Азатиоприн/6-МП, n (%)	23 (47,9%)
Присутствие ЦМВ, n (%)	7 (14,6%)

У 29 (60,4%) больных установлено тотальное и у 19 (39,6%) – левостороннее поражение толстой кишки. По характеру течения больные ЯК распределялись следующим образом: острая атака – у 2 (4,1%), хроническое непрерывное течение – у 30 (62,5%), хроническое рецидивирующее течение – у 16 (33,4%).

Стероидзависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов. Восемь (16,7%) больных оказались рефрактерными к терапии азатиоприном или 6-МП.

До начала включения в исследование лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты получали 42 (87,5%) больных, ГКС – 26 (54,1%) и азатиоприн – 23 (47,9%). У 7 (14,6%) пациентов в биоптатах СОТК обнаружены ДНК ЦМВ. Один из них получал противовирусную терапию.

Перед началом лечения все пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных, прошли обследование на наличие скрытых форм туберкулеза. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации по правам человека.

Результаты

Индукционная терапия инфликсимабом заключалась в применении инфликсимаба в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й недели, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед.

На первом этапе больных разделили на 2 группы: ответивших или не ответивших на терапию инфликсимабом по данным клинико-лабораторных показателей в течение 8 нед после начала терапии инфликсимабом. Клинический ответ считали положительным, если индекс Рахмилевича становился ниже 4 в течение 8 нед после начала лечения. В последующем мы выделили больных, которым потребовалось повышение дозы или укорочение интервалов введения (1-я группа), и больных, сохраняющих ремиссию на дозе 5 г/кг массы тела (2-я группа). Интенсификация терапии инфликсимабом заключалась в повышении дозы в 2 раза и/или уменьшении интервала между инфузиями в 2 раза.

Долговременная эффективность терапии инфликсимабом оценена у 45 пациентов с рефрактерным ЯК, ответивших на терапию инфликсимабом, включая больных, которым потребовалась интенсификация терапии. Для определения частоты рецидивов заболевания СОТК мы сравнили частоту рецидивов заболевания у пациентов, которые достигли и не достигли заживления СОТК в течение всего периода наблюдения, а также частоту отсутствия показаний для колэктомии.

Все 48 пациентов смогли продолжить индукционную терапию инфликсимабом, так как ни у одного из них не было отмечено немедленных побочных явлений. После проведения индукционного курса 45 больных ответили на терапию и продолжили поддерживающее лечение по схеме. Не ответили на индукционную терапию инфликсимабом 3 больных, т.е. 6,3%.

Двум больным после двух инфузий инфликсимаба выполнена колэктомия. У одного больного операция выполнена по экстренным показаниям в связи с внезапно развившимся кишечным кровотечением. У второго больного отсутствовал ответ на антицитокиновую терапию: сохранялась клиническая активность ЯК (увеличились частота стула и количество выделяемой крови), продолжали ухудшаться лабораторные показатели системного воспаления (анемия, лейкоцитоз, повышенные значения СРБ, СОЭ и прокальцитонинного теста).

Одна пациентка с гормонзависимым тотальным ЯК умерла вследствие генерализованной ЦМВ-инфекции, развившейся после двух инфузий инфликсимаба. У нее повысилась температура тела до 38°C, появились пузырьковые высыпания на губах и слизистой оболочке полости

рта, сухой кашель, т.е. типичные проявления вирусной инфекции. ЦМВ-инфекция подтверждена наличием ДНК ЦМВ в крови – $1,05 \text{ Lg}/10^5$ клеток и в биоптате СОТК – $4,64 \text{ Lg}/10^5$ клеток. Противовирусная терапия оказалась безуспешной. Смерть наступила на фоне прогрессирующей легочной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Частота тяжелых инфекционных осложнений среди 45 больных, получавших инфликсимаб на протяжении 60 мес наблюдения, составила 8,8% (4 случая). Пневмония развилась у 1 больной, паратонзиллярный абсцесс – у 1, активация латентной туберкулезной инфекции – у 2 больных. У 13 больных, т.е. у 1/3, обострились хронические воспалительные заболевания из разряда нетяжелых инфекционных осложнений, потребовавших тем не менее увеличения интервалов между введением препарата от 12 до 16 нед. Основанием для отмены инфликсимаба у 2 больных послужила активация туберкулезной инфекции. В трех случаях повторное введение инфликсимаба привело к развитию аллергических реакций в виде бронхоспазма, снижения артериального давления, крапивницы, отека Квинке, что также потребовало отмены препарата.

Колэктомия выполнена 4 больным. Двое из них не ответили на индукционную терапию инфликсимабом, а у 2 больных причиной хирургического вмешательства явился рецидив заболевания спустя 24 и 30 мес, т.е. вторичная потеря ответа на терапию инфликсимабом.

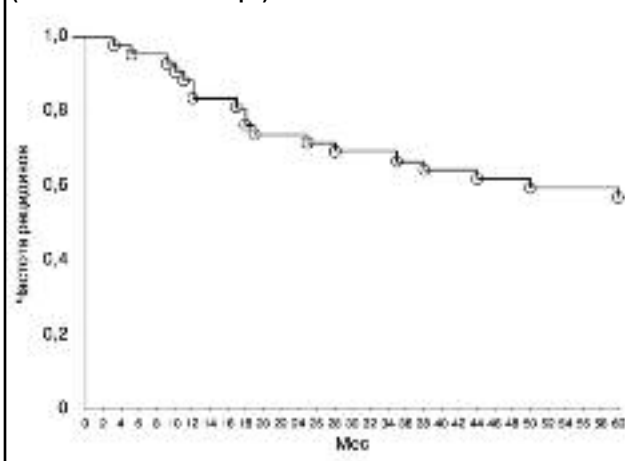
Низкая концентрация препарата в крови у 1 больного и повышенного уровня антител к инфликсимабу у 2 больных явилась основанием для назначения другого ингибитора ФНО- α . У 5 пациентов постепенно сформировалась потеря ответа на анти-ФНО-терапию, проявившаяся нарастанием активности ЯК, что стало основанием для применения другого генно-инженерного биологического препарата. Таким образом, через 28 мес у 8 (17,8%) из 45 больных произошла потеря ответа и/или появилась непереносимость инфликсимаба, обусловленная или появлением антител, нейтрализующих терапевтический эффект препарата, или низкой концентрацией его в организме. Всем 8 больным терапия была продолжена другим биологическим препаратом – голимумабом.

Таким образом, 45 пациентов получили лечение инфликсимабом, которое продолжалось от 8 до 64 мес, в среднем 36 мес.

Из 45 больных, ответивших на терапию, 25 (55,5%) до настоящего времени продолжают получать инфликсимаб в дозах 5 мг/кг через каждые 8 нед и находятся в состоянии клинической ремиссии. У 4 (8,8%) пациентов через 18 мес произошла потеря ответа на терапию, что потребовало ее интенсификации. У 2 из них доза инфликсимаба была увеличена в 2 раза, т.е. до 10 мг/кг массы тела, а у 2 сокращено время между введениями с 8 до 4 нед. Изменение терапии оказалось успешным: у всех 4 больных клиническая ремиссия продолжается по настоящее время. В общей сложности у 29 из 45 пациентов, т.е. у 64,4%, поддерживающая терапия инфликсимабом оказалась успешной на протяжении 64 мес при условии повышения ее интенсивности при необходимости. На рисунке показана частота рецидивов у больных ЯК, получающих инфликсимаб.

Клинический анализ позволил выявить статистически значимые предикторы ответа на терапию. К неблагоприятным факторам относится наличие ЦМВ: ДНК вируса в биоптатах СОТК выявлена у всех 3 больных, не ответивших на индукционную терапию инфликсимабом ($p=0,001$). Благоприятными факторами ответа являются: уровень гемоглобина сыворотки крови более 100 г/л до начала терапии, содержание альбумина сыворотки более 35 г/л в начале терапии инфликсимабом, снижение уровня СРБ $<5 \text{ мг/л}$ через 2 нед после начала терапии инфликсимабом ($p=0,006$, $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). В то же время мы не отметили достоверной связи между ответом

Частота рецидивов ЯК у больных, получающих инфликсимаб (анализ Каплана–Майера).



на терапию инфликсимабом и полом ($p=0,34$), возрастом ($p=0,9$), индексами клинической ($p=0,98$) и эндоскопической ($p=0,27$) активности ЯК, длительностью заболевания ($p=0,6$), распространенностью поражения ($p=0,7$), сопутствующей и предшествующей терапией ($p=0,9$), а также уровнем повышенного СРБ в момент начала терапии ($p=0,71$). Мы также не отметили достоверной связи между потерей ответа и полом ($p=0,86$), возрастом ($p=0,07$), индексами клинической ($p=0,8$) и эндоскопической ($p=0,79$) активности ЯК, длительностью заболевания ($p=1,0$), распространенностью поражения ($p=0,5$), сопутствующей и предшествующей терапией ($p=0,6-0,8$).

Для определения значимости степени заживления СОТК в клиническом течении ЯК у пациентов, получающих инфликсимаб, мы сравнили частоту рецидивов у пациентов с полностью восстановившейся (1-я группа) и патологически измененной СОТК (2-я группа). Через 2 года только у 2 пациентов из 34 больных ЯК, находящихся в клинико-эндоскопической ремиссии, наблюдалось ускользание эффекта от проводимой терапии. Во 2-й группе больных обострение заболевания отмечено у 4 из 9 больных (относительный риск – ОР 0,13; 95% доверительный интервал – ДИ 0,03–0,85, $p=0,01$). Через 3 года рецидив ЯК в 1-й группе развился у 4 (11,2%) из 32 больных, а во 2-й – у 5 (55,5%) из 9 (ОР 0,2; 95% ДИ 0,07–0,6; $p=0,01$). Через 4 года рецидив в 1-й группе произошел у 7 (19,4%) из 29 больных, во 2-й – у 7 (77,7%) из 9 (ОР 0,25; 95% ДИ 0,12–0,53, $p=0,003$). Через 5 лет рецидив наблюдался у 7 (19,4%) из 29 больных 1-й группы и у всех 9 больных 2-й группы (ОР 0,19; 95% ДИ 0,1–0,38; $p=0,00004$).

Таким образом, как и можно было ожидать, заживление СОТК достоверно снижает риск развития рецидива ЯК через 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения.

Обсуждение

Анализ длительной терапии ЯК с применением инфликсимаба в реальной клинической практике показал, что эффективность индукционного курса в российской популяции больных ЯК, рефрактерных к другим методам лечения, достаточно высокая и составляет 93,75%. Положительная клиническая и клинико-эндоскопическая динамика наблюдалась у всех больных, ответивших на препарат.

Достижение и поддержание клинической и клинико-эндоскопической ремиссии ЯК при длительной терапии инфликсимабом в течение 5 лет наблюдения составляет 64,4%. Достоверными предикторами положительного ответа на антицитокиновую терапию являются уровень гемоглобина сыворотки крови более 100 г/л, содержание альбумина сыворотки более 35 г/л в начале терапии инфликсимабом, снижение уровня СРБ $<5 \text{ мг/л}$ через 2 нед после начала терапии инфликсимабом. Наличие ЦМВ в

биоптате СОТК является неблагоприятным фактором ответа на терапию инфликсимабом.

Развитие потери ответа в процессе длительной антицитокиновой терапии может быть связано с появлением ЦМВ в СОТК, с исходно сниженным уровнем альбуминов в крови и отсутствием снижения уровня СРБ<5 мг/л спустя 2 нед от начала терапии. В то же время мы не отметили достоверной связи между отсутствием или потерей ответа и полом, возрастом, индексами клинической и эндоскопической активности ЯК, длительностью заболевания, распространенностью поражения, сопутствующей и предшествующей терапией, исходным уровнем гемоглобина.

Полученные нами результаты находятся в соответствии с международными данными, согласно которым доказано достоверное влияние степени заживления СОТК на продолжительность ремиссии и частоту рецидивов ЯК [8]. Длительный комбинированный прием инфликсимаба и иммуносупрессора достоверно снижает риск развития рецидивов ЯК, что демонстрируют статистически значимые результаты, полученные через 4 и 5 лет наблюдения. Следует отметить, что комбинированная терапия инфликсимаба + иммуносупрессор снижает риск развития аллергических реакций, уменьшает риск потери ответа на препарат, однако повышает риск развития инфекционных осложнений. Данные результаты не противоречат международным данным об эффективности и нежелательных явлениях комбинированной с иммуносупрессивной и монотерапии инфликсимабом [6, 9].

Заключение

Результаты нашего опыта длительного применения инфликсимаба при ЯК подтверждают международные данные о его высокой эффективности с точки зрения достижения клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению СОТК и снижения частоты рецидивов заболевания.

Литература/References

1. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–76.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
3. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2010; 3: 179–89.
4. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Pievy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1093–9.
5. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593–610.
6. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab, and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
7. Moran GW, Debeau MF, Kaplan GG et al. Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium: Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 434–42.
8. Colombel J-F et al. ACG 2010 poster and UEGW 2010 oral.
9. Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: asfold@mail.ru

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: oleg7@bk.ru

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: ruchkina@mail.ru

Авторы выражают благодарность заведующему отделом внутрископической эндоскопии профессору П.Л.Щербакову и научным сотрудникам отделения кандидатам медицинских наук М.В.Кировой, В.А.Рогозиной, заведующему отделом патоморфологии профессору С.Г.Хомеи, заведующей отделением клинической лаборатории кандидату медицинских наук К.К.Носковой.

Перекрест клинических симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, их динамика на фоне комбинированной терапии прокинетики и пробиотиками

А.А.Самсонов[✉], С.А.Караулов, Е.В.Ульянкина, А.В.Яшина

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

В настоящее время предметом обсуждения и исследований является связь между функциональной диспепсией (ФД) и другими заболеваниями органов пищеварения. Совмещение ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК) встречается достаточно часто в клинической практике, при этом создаются определенные трудности, так как абдоминальная боль является основным симптомом и ФД, и СРК. Поиск оптимального пути коррекции многообразных диспепсических явлений остается актуальным по сей день. Нами было проведено исследование, цель которого – сравнение эффективности и безопасности монотерапии тримебутином и комплексной терапии тримебутином и ЛинеКСом у пациентов с «синдромом перекреста» ФД и СРК. К концу курса лечения пациенты обеих групп отметили улучшение самочувствия, побочных эффектов, реакций непереносимости не было отмечено. При сочетанном воздействии на патогенетические механизмы этих функциональных расстройств положительный терапевтический эффект достигается быстрее и имеет более стойкий характер, нежели при монотерапии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, перекрест симптомов.

[✉]aleksey.samsonov@gmail.com

Для цитирования: Самсонов А.А., Караулов С.А., Ульянкина Е.В., Яшина А.В. Перекрест клинических симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, их динамика на фоне комбинированной терапии прокинетики и пробиотиками. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 51–54.

Crossing the clinical symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, and their dynamics in the combined therapy prokinetic and probiotics

A.A.Samsonov[✉], S.A.Karaulov, E.V.Uliankina, A.V.Yashina

Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

Currently the subject of discussion and research is the relationship between PD and other diseases of the digestive system. The combination of FD and IBS is not uncommon, it does create some problems, since the abdominal pain is the main symptom, and PD, and IBS. Search for the best ways of correction of multiple dyspeptic phenomena remains relevant to this day. We have carried out a study, which aims – to compare the efficacy and safety of monotherapy and combined therapy trimebutin trimebutin and lineksom patients' chiasm syndrome functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. By the end of treatment, patients in both groups reported an improvement in health, side effects, intolerance reactions were observed. When combined with the effects on the pathogenetic mechanisms of functional disorders of the positive therapeutic effect is achieved faster and is more durable character than monotherapy.

Key words: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, crossed symptoms.

[✉]aleksey.samsonov@gmail.com

For citation: Samsonov A.A., Karaulov S.A., Uliankina E.V., Yashina A.V. Crossing the clinical symptoms of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, and their dynamics in the combined therapy prokinetic and probiotics. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 51–54.

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают значительную часть всех заболеваний этой системы организма. Широкое разнообразие жалоб, предъявляемых пациентами, можно отнести к диспепсическим жалобам. Термин «диспепсия» (диспепсический синдром, от греч. – «плохое пищеварение») означает комплекс симптомов дискомфорта, связанного с приемом пищи или опорожнением кишечника, свидетельствующий о нарушении пищеварительной функции желудка (желудочная диспепсия) или кишечника (кишечная диспепсия). Как правило, под термином «желудочная диспепсия» объединяются такие симптомы, как отрыжка, срыгивание, тяжесть в эпигастрии, чувство ускоренного насыщения, тошнота, рвота, икота [1, 2]. Они наблюдаются не только при разной патологии желудка, но и при заболеваниях других органов и систем (центральной нервной системы, эндокринной, гепатобилиарной, выделительной и др.). Кишечная диспепсия – синдром, сопровождающий патологию кишечника, включает такие симптомы, как диарея, запор и метеоризм [3].

Причиной возникновения большинства диспепсических симптомов является нарушение моторной функции ЖКТ, как на фоне органической природы, так и при первичном нарушении нейрогуморальной регуляции деятельности ЖКТ. Симптомы функциональной диспепсии (ФД), возникающие при первичных регуляторных расстройствах, связаны с нарушенной аккомодацией желудка и замедленной эвакуацией содержимого желудка в двенадца-

типтерстную кишку на фоне гиперчувствительности, в том числе к соляной кислоте и определенной пище [2, 4].

В международном сообществе по проблеме хеликобактерной инфекции рассматривается диспепсия неуточненной этиологии (неисследованная диспепсия). Эрадикационная терапия в большинстве случаев оказывает положительный эффект в купировании диспепсических симптомов. У пациентов с клиническими проявлениями ФД, отсутствием симптомов тревоги, в регионах с высокой распространенностью *Helicobacter pylori* (более 20%) рекомендовано принимать методику «test and treat» (диагностировать *H. pylori* и проводить эрадикацию) без эндоскопического исследования [5–7].

Диагноз ФД ставится методом исключения в тех случаях, когда по данным проведенного обследования (эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования) отсутствуют какие-либо органические, системные или метаболические заболевания ЖКТ, способные объяснить данные проявления [2]. На сегодняшний день ФД рассматривается как гетерогенное расстройство с многообразными этиопатогенетическими механизмами. На последнем заседании Международной рабочей группы по изучению проблем функциональных желудочно-кишечных расстройств, известном как Римский консенсус III (2006 г.), ФД определили как комплекс клинических симптомов (боли или ощущение жжения в эпигастриальной области либо чувство раннего насыщения и переполнения в подложечной области), возникающих в период не менее чем за 6 мес

до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 мес [8].

Несмотря на то, что ФД проявляется комплексом симптомов и отвечает определенным диагностическим критериям, она разнородна. Так, выделяется 2 основных вида ФД: синдром эпигастральной боли (ЭБ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС).

В настоящее время предметом обсуждения и исследований является связь между ФД и другими заболеваниями органов пищеварения. К примеру, у пациентов с ФД часто выявляются признаки таких заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Такой перекрест симптомов значительно затрудняет задачу врача по установке диагноза [9, 10]. Наличие СРК или ГЭРБ не исключает диагноз ФД, а является поводом для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и выбора соответствующей комплексной терапии [11].

Согласно тем же Римским критериям III, СРК определяется как рецидивирующая боль или дискомфорт (неприятное ощущение, не описанное как боль) в животе по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула;
- критерии присутствуют в течение последних 3 мес с началом симптомов не менее 6 мес до того [8].

В определении ФД и СРК достаточно очевидным является схожесть временных рамок, в которые должно укладываться наличие симптомов, необходимых для верификации диагноза. Совмещение ФД и СРК встречается достаточно часто, при этом создаются определенные трудности, так как абдоминальная боль является основным симптомом и ФД, и СРК.

В недавнем метаанализе A.Ford и соавт. (2010 г.) было показано, что распространенность СРК у пациентов с синдромом диспепсии составила 37% (95% доверительный интервал – ДИ 30–45%) по сравнению с 7% (95% ДИ 5–10%) у лиц без проявлений диспепсии. Суммарное отношение шансов (ОШ) для СРК у пациентов с диспепсией было равно 8 (95% ДИ 5,74–11,16) [12]. По данным отечественных авторов, такое наложение симптоматики двух функциональных расстройств ЖКТ наблюдается примерно в 28% случаев [13].

Данные об объединении ФД и СРК свидетельствуют о наличии общих патофизиологических механизмов развития этих заболеваний. На это указывают также результаты многолетних наблюдений за пациентами с ФД или СРК, у которых наблюдалось изменение симптомов одного заболевания на симптомы другого [14]. Так же как формирование изолированной функциональной патологии, возникновение и развитие перекреста функциональных нарушений включают генетическую предрасположенность [гомозиготы по C825T-аллелю, кодирующему (3–3 субъединицы G-белка [15], полиморфизм гена аденорецепторов ADRB2 (rs1042713, rs1042714)], висцеральную гиперчувствительность, расстройство центральных регуляторных систем, сенсорно-моторную дисфункцию, повреждающий фактор патологической интестинальной микрофлоры, воспаление в ЖКТ, негативные привычки в питании, нервно-психический стресс и др. [1, 2, 16]. Недавние исследования показали, что полиморфизм гена транспортера серотонина (SERT) и гена G-протеина (33 (GN(33) ассоциируются с развитием ФД и СРК [17].

Кроме того, важную роль в развитии функциональной патологии ЖКТ играет феномен висцеральной гиперчувствительности – повышенной чувствительности рецепторного аппарата стенки желудка и кишечника к растяжению [2, 18]. В исследовании M.Corsetti и соавт. установили,

что более высокие показатели висцеральной гиперчувствительности к растяжению желудка у пациентов при «синдроме перекреста» ФД и СРК по сравнению с пациентами, страдающими только ФД (4% против 28%) [19]. В случае сочетанной функциональной патологии нарушения аккомодации и моторной активности желудка выявляют у 1/3 пациентов, страдающих СРК [20].

Интересным моментом является наличие сопутствующих психических нарушений у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения. L.Van Ouden-hove и соавт. (2011 г.) изучали влияние анамнеза жестокого обращения, сопутствующих психических расстройств (депрессии, панических расстройств) и соматизации на сенсомоторную функцию желудка у пациентов с ФД [21]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что возраст ($p=0,02$), анамнез сексуального насилия ($p<0,001$), физического насилия ($p=0,004$) и соматизация ($p<0,001$) были независимыми факторами, влияющими на порог желудочного дискомфорта. Ни один из изученных факторов не ассоциировался с желудочной аккомодацией до поступления пищи. Анамнез физического насилия ($p=0,003$) и соматизация ($p=0,048$) независимо влияли на опорожнение желудка. В исследовании N.Clauwaert и соавт. (2012 г.) с использованием факторного анализа показано, что желудочная чувствительность и депрессия ассоциируются с ПДС, тошнотой и рвотой. Опорожнение желудка однозначно связано с эпигастральным болевым синдромом, а соматизация – со всеми тремя факторами [22]. По результатам проведенного M.Womble и соавт. (2013 г.) анкетирования 83 американских студентов, устойчивость здоровья имеет положительную корреляцию с такими показателями характера, как экстраверсия, благосклонность, добросовестность и духовность, и имеет отрицательную корреляцию с невротизацией [23].

В последнее время много внимания уделяется значимости инфекционного агента в этиологии ФД и СРК [24]. Так, например, при обследовании 677 пациентов, переболевших острым инфекционным гастроэнтеритом (*Salmonella gastroenteritis*), оказалось, что постинфекционная ФД возникает у 1 пациента из 7 за 1 год [24]. В целом считается, что постинфекционная природа ФД имеет место примерно у 17–20% больных ФД [25].

Терапия функциональных заболеваний органов пищеварения включает много составляющих. Это нормализация образа жизни, коррекция состояния нервно-эмоциональной сферы, диетотерапия, медикаментозное лечение. На сегодняшний день клиницист имеет в своем распоряжении широкий арсенал фармакологических средств, действующих на разные патогенетические механизмы функциональных расстройств органов пищеварения. С целью коррекции нервно-психического статуса применяются нейрореплетики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, анксиолитики. Воздействие на моторику ЖКТ также является патогенетически обоснованным, как на модели терапии ФД и ГЭРБ (и их сочетания), так и СРК [26–28]. Одним из эффективных препаратов является тримебутин, нормализующий моторику ЖКТ. Накоплено большое количество информации об эффективном использовании тримебутина в лечении функциональных расстройств органов пищеварения [28–30].

Кроме того, широко известным является успешное применение пробиотиков в лечении функциональных расстройств, в особенности СРК.

Препарат, содержащий живые лиофилизированные бактерии, Линекс, повсеместно с успехом используется в лечении желудочно-кишечных расстройств. Поиск оптимального пути коррекции многообразных диспепсических явлений остается актуальным по сей день. В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого

Рис. 1. Дизайн исследования.

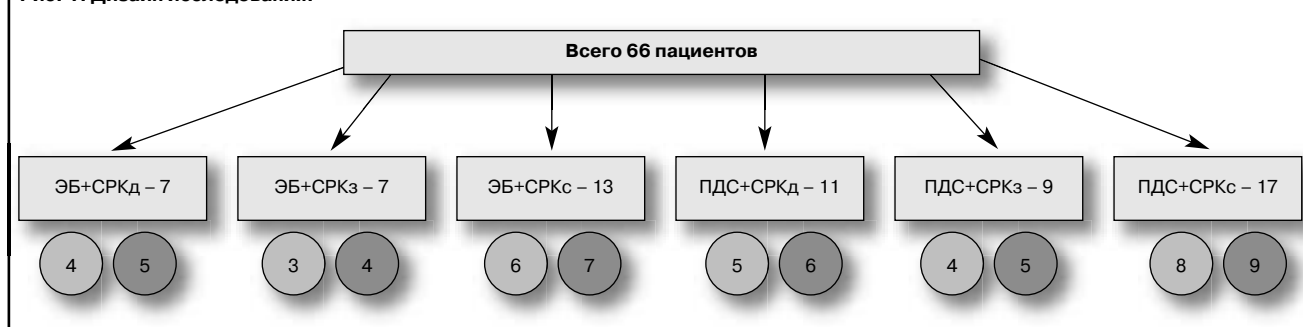


Рис. 2. Динамика суммарного балла по ВАШ.

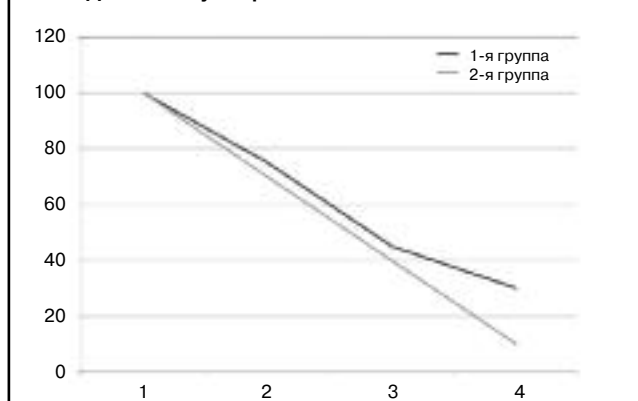
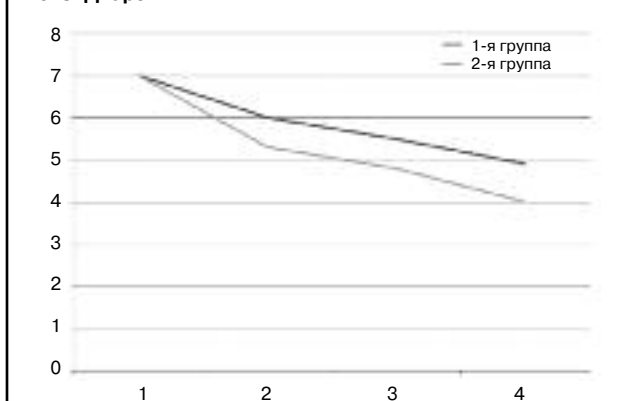


Рис. 3. Диарея.



является сравнение эффективности и безопасности монотерапии тримебутином и комплексной терапии тримебутином и Линексом у пациентов с «синдромом перекреста» ФД и СРК.

В исследовании приняли участие 66 человек обоего пола от 18 до 55 лет. 1-ю группу составили 30 человек, которые принимали препарат тримебутин 1 таблетка 200 мг 3 раза в день перед едой в течение 1 мес; 2-ю группу составили 36 человек. Помимо аналогичной схемы приема тримебутина они принимали Линекс 2 капсулы 3 раза в день после еды в течение 1 мес.

Всем пациентам был поставлен диагноз ФД в сочетании с СРК. По сочетанию подтипов ФД и СРК выделено несколько подгрупп (рис. 1):

- 1) синдром ЭБ + СРКд – всего 7 человек;
- 2) синдром ЭБ + СРКз – всего 7 человек;
- 3) синдром ЭБ + СРКс – всего 13 человек;
- 4) ПДС + СРКд – всего 11 человек;
- 5) ПДС + СРКз – всего 9 человек;
- 6) ПДС + СРКс – всего 17 человек.

Среди пациентов, принявших участие в исследовании, были 37 женщин и 29 мужчин.

У пациентов 2-й группы, получавших тримебутин в сочетании с Линексом, суммарный балл по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизился примерно на 90% к концу лечения, у пациентов 1-й группы – на 75% (рис. 2) Выраженность диспепсических жалоб во 2-й группе также снизилась в большей степени, чем в 1-й. Характер стула приблизился к «идеальному» 4-му типу по Бристольской шкале во 2-й группе быстрее, чем в 1-й (рис. 3, 4). Уровень качества жизни во 2-й группе оказался выше по сравнению с 1-й к окончанию курса терапии (рис. 5).

По оценке основных критериев: уменьшение болевого синдрома, выраженности диспепсических жалоб, нормализация формы стула – улучшение качества жизни во 2-й группе пациентов, получавших комбинированную терапию, клиническая эффективность были на 15–20% выше, чем в 1-й группе, получавшей тримебутин в качестве монотерапии.

Рис. 4. Запор.

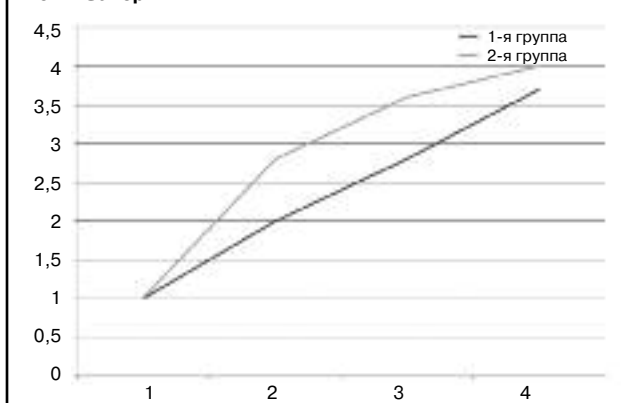
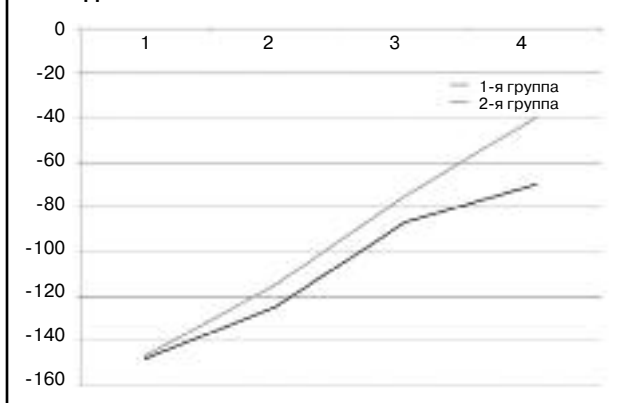


Рис. 5. Динамика качества жизни.



К концу курса лечения пациенты обеих групп отметили улучшение самочувствия, побочных эффектов, реакций непереносимости отмечено не было.

Таким образом, перекрест симптомов ФД и СРК встречается достаточно часто, существенно затрудняет определе-

ние ведущего синдрома, заметно снижает качество жизни и эффективность терапии. При сочетанном воздействии на патогенетические механизмы этих функциональных расстройств положительный терапевтический эффект достигается быстрее и имеет более стойкий характер, нежели при монотерапии.

Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. Мед. вестн. МВД. 2013; 4: 38–45. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. i dr. Funktsional'naya dispepsiya: sovremennoe sostoianie problemy. Med. vestn. MVD. 2013; 4: 38–45. [in Russian]
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Bolezni zheludka. M.: 2015. [in Russian]
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М., 2013. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Chere-mushkin S.V. Evoliutsiia predstavlenii o sindrome razdrazhennogo kishechnika. M., 2013. [in Russian]
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Яшина А.В. Синдром «перекреста» в симптоматике функциональных заболеваний ЖКТ – коморбидность или общие механизмы патогенеза? В сб.: Первый Университетский Фестиваль терапевтической науки, 24–25 марта 2014 г. М., 2014; с. 48–9. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Iashina A.V. Sindrom «perekre-sta» v simptomatike funktsional'nykh zabolevaniy ZhKT – komorbidnost' ili obshchie mekhanizmy patogeneza? V sb.: Pervyy Universitskii Festival' terapevticheskoi nauki, 24–25 marta 2014 g. M., 2014; s. 48–9. [in Russian]
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut 2012; 61 (7): 646–64.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. Тер. архив. 2014; 3: 94–9. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradikatsionnaya terapiya infektsii *Helicobacter pylori*: obzor mirovykh tendentsii. Ter. arkhiv. 2014; 3: 94–9. [in Russian]
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. Лечащий врач. 2014; 2: 34–40. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Andreev D.N. Antibiotikorezistentnost' *Helicobacter pylori*: ot klinicheskogo znacheniia do molekuliarnykh mekhanizmov. Lechashchii vrach. 2014; 2: 34–40. [in Russian]
8. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130: 1377–90.
9. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: современный алгоритм терапии и реалии российской практики. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2014; 16 (1): 27–32. / Kucheriavyy Iu.A., Andreev D.N. Funktsional'naya dispepsiya: sovremennyy algoritm terapii i realii rossiiskoi praktiki. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2014; 16 (1) 27–32. [in Russian]
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 17–22. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Klinicheskoe znachenie sindroma «perekre-sta» funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 17–22. [in Russian]
11. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130: 1466–79.
12. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8 (5): 401–9.
13. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2014; 16 (2): 47–52. / Andreev D.N., Dicheva D.T. Sovremennye nemedikamentoznye i farmakoterapevticheskie podkhody k lecheniiu sindroma razdrazhennogo kishechnika. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2014; 16 (2): 47–52. [in Russian]
14. Halder SL, Locke GR, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. Gastroenterology 2007; 133 (3): 799–807.
15. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H. Genetic factors for functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 83–7.
16. Henry P, Camilleri M, Farrugia F et al. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS Meeting. Neurogastroenterol Motil 2010; 22 (2): 113.
17. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 (Suppl. 3): 12–4.
18. Rita B. Functional dyspepsia. Ther Adv Gastroenterol 2010; 3 (3): 145–64.
19. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2004; 99 (6): 1152–9.
20. Ahmed AB, Matre K, Hausken T. Rome III subgroups of functional dyspepsia exhibit different characteristics of antral contractions measured by strain rate imaging – a pilot study. Ultraschall Med 2012; 33 (7): E233–240.
21. Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R et al. Abuse history depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. Psycho-som Med 2011; 73 (8): 648–55.
22. Clauwaert N, Jones M, Holvoet L et al. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? Neurogastroenterol Motil 2012; 24 (12): 1088–e565.
23. Womble MN, Labbe M, Cochran C. Spirituality and personality: understanding their relationship to health resilience. Psychol Rep 2013; 112 (3): 706–15.
24. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. Gastroenterology 2005; 129 (1): 98–104.
25. Compare D, Pica L, Rocco A et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. Eur J Clin Invest 2011; 41 (4): 380–6.
26. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. Мед. совет. 2012; 9: 13–20. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentsirovannaya taktika lecheniia sindroma funktsional'noi dispepsii. Med. sovet. 2012; 9: 13–20. [in Russian]
27. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Мед. совет. 2012; 2: 56–60. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Vozmozhnosti primeneniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni Med. sovet. 2012; 2: 56–60. [in Russian]
28. Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С. и др. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника. Лечащий врач. 2011; 7. / Iakovenko A.V., Ivanov A.N., Priyanshnikova A.S. i dr. Patogeneticheskie podkhody v lechenii sindroma razdrazhennogo kishechnika. Lechashchii vrach. 2011; 7. [in Russian]
29. Белоусова Е.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. Фарматека. 2011; 2 (215). 26–31. / Belousova E.A. Lekarstvennye sredstva – ligandy opiatnykh retseptorov i ikh primeneniye v gastroenterologii. Farmateka. 2011; 2 (215). 26–31. [in Russian]
30. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res 1997; 25 (5): 225–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самсонов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: aleksey.samsonov@gmail.com
Караулов Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: karaulov_sa@mail.ru
Ульянкина Елена Викторовна – канд. мед. наук, ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: pantera7775@yandex.ru
Яшина Александра Валерьевна – аспирант, ГБУЗ МКНПЦ. E-mail: a-lex-ga@yandex.ru

Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга)

А.С.Аллахвердян^{✉1}, Э.Н.Праздников²

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье обсуждаются вопросы хирургического лечения рефлюкс-эзофагита и грыж пищеводного отверстия диафрагмы, осложненных пищеводом Барретта.

Ключевые слова: пищевод Барретта, ингибиторы протонной помпы, лапароскопическая фундопликация.

✉allakhverdyan@rambler.ru

Для цитирования: Аллахвердян А.С., Праздников Э.Н. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга). Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 60–66.

Barrett's esophagus is a complication of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and modern treatment methods (look surgeon)

A.S.Allakhverdian^{✉1}, E.N.Prazdnikov²

¹M.F.Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article discusses the surgical treatment of reflux esophagitis and hiatal hernia, complicated by Barrett's esophagus.

Key words: Barrett's esophagus, proton pump inhibitors, laparoscopic fundoplication.

✉allakhverdyan@rambler.ru

For citation: Allakhverdian A.S., Prazdnikov E.N. Barrett's esophagus is a complication of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and modern treatment methods (look surgeon). Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 60–66.

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) становится все более актуальной. Это связано с высокой распространенностью ГЭРБ (среди взрослого населения она достигает 40%) и проявлением тяжелых осложнений (стриктуры пищевода, кровотечения из язв пищевода, пищевод Барретта – ПБ, развитие и обострение течения хронических заболеваний органов дыхания и т.п.). Самое важное значение ГЭРБ заключается в том, что она является основной причиной развития ПБ – предракового состояния, которое регистрируется у 8–20% взрослых и 7–13% детей с симптоматикой ГЭРБ (А.В.Калинин, 2008).

Распространенность метаплазии пищевода в Европе, по разным данным, колеблется от 2 до 5%. При наличии ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) или без нее цилиндроклеточная метаплазия слизистой оболочки пищевода диагностируется у 10–15% пациентов. Аденогенный рак пищевода, развившийся на фоне метаплазии, впервые был описан в 1952 г. В.Morson и J.Belcher, а в 1975 г. A.Naef теоретически обосновал развитие аденокарциномы из метаплазированного эпителия пищевода. Аденокарцинома пищевода – смертельное заболевание с пятилетней выживаемостью менее 20%, диагностируемое в России на поздних стадиях. Среди больных с ПБ риск опухолевого поражения выше в 30–120 раз.

Впервые цилиндрический эпителий в пищеводе описал в 1950 г. N.Barrett, ошибочно истолковав эту ситуацию как врожденный укороченный пищевод. Далее в 1953 г. P.Allison и A.Johnstone установили, что описанные изменения относятся непосредственно к слизистой оболочке пищевода и являются следствием замещения плоского эпителия цилиндрическим. Затем в 1970 г. C.Bremner в научных работах на животных продемонстрировал возникновение цилиндроклеточной метаплазии пищеводного эпителия при гастроэзофагеальном рефлюксе, вызванном экспериментально, доказав приобретенный характер подобных изменений и связь с ГПОД или ГЭРБ.

ПБ является чаще всего осложнением ГЭРБ, возникающей в подавляющем большинстве случаев на фоне ГПОД, которые занимают 2-е место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта, конкурируя с такими заболеваниями, как хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (В.В.Уткин, Б.К.Апинис, 1976; В.Х.Василенко, 1978; А.Ф.Черноусов, А.М.Корчак, С.Н.Степанкин и соавт., 1985; В.Н.Васильев, Н.В.Бобылев, П.И.Азаров, 1992; А.С.Балалыкин, 1996; А.В.Вуколов, В.А.Кубышкин, 1996; Б.Д.Старостин, 1997; В.А.Кубышкин, Б.С.Корняк, А.В.Вуколов и соавт., 1998; М.Ю.Надинская, 2004; В.В.Давыдов, 2006; Т.Е.Липатова, 2006). ГПОД характеризуются нарушением анатомических взаимоотношений структур пищеводно-желудочного перехода и, как следствие этого, забросом кислоты из желудка в пищевод, клинически проявляя себя в виде ГЭРБ (В.Г.Сахаутдинов, О.В.Галимов, 1995; А.В.Калинин, 1996; А.С.Трухманов, 1997; В.Ю.Васильев, 2002; А.А.Шептулин, 2003; O.Sahler, A.Hampton, 1943; M.Brombart, 1956; E.Texter, W.Bundesen, 1960; L.Lundell, 2002; S.DeMeester, 2008).

В большинстве случаев протекая бессимптомно или с ослаблением выраженности основных симптомов ГЭРБ, ПБ является самым грозным ее осложнением.

ПБ представляет собой облигатный предрак и по прошествии определенного срока (в среднем около 10–15 лет) может приводить к развитию аденокарциномы пищевода, которая в последние десятилетия характеризуется наиболее высокими темпами роста заболеваемости из всех злокачественных новообразований, опережая по этому показателю рак молочной железы и рак легкого (Б.Д.Старостин, 1997; А.Ф.Черноусов, Д.В.Ручкин, А.Ю.Семенов, 2001; М.И.Давыдов, Б.К.Поддубный, Ю.П.Кувшинов и соавт., 2003; R.Adler, 1963; R.Phillips, K.Wong Roy, 1991; B.Reid, 1991; R.Haggitt, 1992; A.Cameron, 1995; Y.Hu, C.Jones, O.Gellersen и соавт., 2007).

В 1983 г. впервые D.Skinner на обширном клиническом материале доказал наличие патогенетической цепочки: га-

строэзофагеальный рефлюкс – цилиндроклеточная метаплазия – аденогенный рак пищевода. Именно поэтому цилиндроклеточную метаплазию слизистой оболочки пищевода следует рассматривать как важную хирургическую проблему, требующую комплексного подхода. Именно поэтому использование современного алгоритма в лечении ГЭРБ, протекающей с развитием цилиндроклеточной метаплазии пищевода, позволяет при использовании эндохирургических и эндоскопических технологий добиться улучшения качества жизни пациентов и обеспечить профилактику аденокарциномы пищевода.

В настоящее время ПБ рассматривается как приобретенное предраковое патологическое состояние, которое предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода и возникает в результате повреждения многослойного плоского эпителия, в норме выстилающего дистальный отдел пищевода. Оно может быть выявлено при эндоскопическом исследовании, подтвержденном результатами гистологического исследования. При ПБ происходит замещение нормального эпителия метапластическим специализированным эпителием, который напоминает неполную кишечную метаплазию в желудке. Это сходство с неполной кишечной метаплазией выявляется при гистологическом, гистохимическом и иммуногистохимическом исследованиях с помощью разных маркеров дифференцировки [цитокератины (cytokeratins) и муциновые антигены (MUC antigens)]. Под влиянием канцерогенов на слизистую оболочку при ПБ болезнь прогрессирует за счет повышения степени дисплазии эпителия. Дисплазия, синоним интраэпителиальной неоплазии, является единственным маркером, который может быть использован в настоящее время для выделения популяции больных с высоким риском рака. Среди многочисленных молекулярных событий, которые играют роль в неопластической трансформации слизистой оболочки ПБ, только изменения в ДНК плоидности, повышенная пролиферация и мутация гена p53 могут быть использованы как критерии в наблюдении больных.

К предрасполагающим моментам в развитии ПБ относят транзиторные релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС), повышенную базальную секрецию соляной кислоты, сниженную болевую чувствительность пищевода; следовательно, рефлюкс желудочного содержимого в ПБ может не сопровождаться изжогой. Кроме того, у некоторых пациентов с ПБ описано снижение секреции со слюной пептида эпидермального фактора роста, участвующего в процессе заживления хронических язв. При этом замедляется репарация повреждений слизистой оболочки пищевода, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом. Описано множество физиологических нарушений, которые могут приводить к более тяжелому течению гастроэзофагеального рефлюкса. У некоторых пациентов с ПБ отмечают гиперсекрецию желудочного сока и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, вследствие чего содержимое желудка становится химически крайне агрессивным, содержащим кислоту, желчь и пищеварительные ферменты поджелудочной железы в высоких концентрациях, причем дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс приводит к более выраженному поражению слизистой оболочки пищевода.

Патогномоничные симптомы ПБ отсутствуют, хотя могут иметь место характерные симптомы ГЭРБ: изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия, загрудинные боли, дискомфорт в эпигастриальной области. Поэтому ПБ необходимо исключать у любого пациента с длительным (более 5 лет) анамнезом ГЭРБ. ПБ может развиваться также и у пациентов без предшествующего анамнеза ГЭРБ.

Диагностика ПБ

ПБ диагностируется при эндоскопическом исследовании пищевода и желудка. Исследование проводится на видеоэзофагогастроскопе с NBI или хромокопией с взятием

биопсии не менее чем из 4 участков. Препараты подвергаются гистологическому и/или иммуногистохимическому исследованию. При этом визуально в нижней трети пищевода определяются изменения слизистой с яркой красной окраской – «как языки пламени».

Для адекватного осмотра нижней трети пищевода, кардиального отдела желудка, оценки состояния области гастроэзофагеального перехода, функции НПС необходимы спокойное поведение пациента, отсутствие антиперистальтических сокращений из-за рвотного рефлекса – так называемый «внутрипросветный штиль». Использование краткосрочной внутривенной седации облегчает переносимость исследования и позволяет более точно установить диагноз.

В последние годы гистологи стали отмечать, что материал, взятый из одного участка ПБ, может соответствовать разным видам дисплазии: кишечная метаплазия, желудочная метаплазия или кардиальный тип метаплазии. Таким образом, в одном участке пищевода могут встречаться 2 или 3 типа эпителия. Это происходит в результате патологического рефлюкса агрессивного содержимого желудка в пищевод (желчи или кислоты) и последовательной перестройки пищеводного эпителия сначала в кардиальный, а потом в кишечный. Причем такая ситуация отмечается у 30% пациентов. С практической точки зрения важно понимать (это основывается на больших группах исследований), что вид дисплазии не влияет на частоту перерождения в рак. В связи с этим показания для комплексного хирургического лечения должны выставляться при наличии доказанного ПБ, вне зависимости от вида и стадии дисплазии.

Целью проводимой эзофагогастроскопии должны быть не только оценка состояния слизистой пищевода и желудка, взятие из нескольких точек биопсии (зона выраженных изменений), но и определение протяженности измененной слизистой пищевода в сантиметрах, а также наличия желчи в желудке и оценка состояния привратника.

Наряду с эндоскопическим исследованием считаем необходимым выполнение суточной рН-метрии пищевода и желудка с целью понимания вида патологического рефлюкса: кислый или щелочной. Необходимо провести рентгенологическое исследование пищевода и желудка, во время которого удастся поставить или отвергнуть диагноз ГПОД, а также проанализировать эвакуацию из желудка и оценить наличие и степень дуоденостаза. Эта информация ложится в основу выбора алгоритма индивидуального лечения конкретного пациента.

Безусловно, решающим методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При этом можно выявить наличие ПБ, получить материал для гистологического, гистохимического и других исследований.

Показания для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в целях выявления ПБ:

- возраст старше 40–50 лет;
- длительность симптомов ГЭРБ более 3 лет;
- наличие эзофагита;
- стриктуры или язвы пищевода;
- сетчатый рисунок при рентгенологическом исследовании пищевода;
- склеродермия;
- высокий процент времени кислотного рефлюкса pH<4,0 больше 5% общего времени при 24-часовом pH-мониторировании;
- дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс – более 0,14% общего времени при пролонгированном мониторинговании;
- хирургическое вмешательство на пищеводе или желудке в анамнезе;

- наличие ПБ у родственников 1-й линии;
- наличие хиатальной грыжи более 3 см в диаметре;
- умственная неполноценность + симптомы ГЭРБ.

Выявляемая при эндоскопическом исследовании высота изменений слизистой (протяженность ПБ) может быть 3 типов: короткая – когда длина пораженного участка менее 3 см, средняя – 3–5 см и длинная – более 5 см. Очень важно понимать степень и вид диспластических изменений в измененной слизистой (классификация Р.Х.Риддела, 1983).

Во время эзофагоскопии часто отмечается укорочение пищевода – зона пищеводно-желудочного перехода располагается на расстоянии 30–35 см от резцов верхней челюсти. Зубчатая линия или слабо выражена, или отсутствует. Имеет место недостаточность кардиального жома. Слизистая оболочка пищевода бархатистая на вид, ярко-красного цвета в виде языков пламени. При ПБ очень часто имеет место эзофагит разной степени выраженности, вплоть до развития язв в нижней трети пищевода с исходом в стенозирующий эзофагит. У 80–90% пациентов с ПБ эндоскопически определяется хиатальная грыжа, наличие которой, а также воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, пролабирование складок желудка в пищевод затрудняют идентификацию пищеводно-желудочного перехода. При наличии хиатальной грыжи пищеводно-желудочный переход смещается проксимально (рис. 1).

В последнее время широко применяются методы иммуногистохимической диагностики, по высокой чувствительности и специфичности превосходящие традиционное гистологическое исследование, позволяющие значительно упростить как методику забора материала, так и сам процесс верификации ПБ (K.Bani-Hani, I.Martin, L.Hardie и соавт., 2000; M.Skacel, R.Petras, L.Rybicki и соавт., 2002; B.Reid, P.Blount, P.Rabinovitch, 2003; J.Abrams, S.Fields, C.Lightdale, A.Nuegut, 2008).

У больных с эндоскопически выявленным ПБ частота злокачественной трансформации составляет 0,8% (1 случай на 25 больных в год), что в 40 раз выше, чем в остальной популяции.

Хронический желудочно-пищеводный рефлюкс является фактором, который одновременно повреждает зрелые клетки эпителия пищевода и стимулирует искаженную репарацию эпителия в виде цилиндрической метаплазии. Последнюю можно рассматривать как приспособительную реакцию, поскольку цилиндрический эпителий более устойчив к повреждению, вызываемому кислотным содержимым желудка. К сожалению, появление цилиндрического эпителия в пищеводе также относится к факторам риска развития рака. У пациентов с ПБ могут быть обнаружены три типа цилиндрического эпителия:

- 1) эпителий фундального типа слизистой желудка;
- 2) эпителий кардиального типа слизистой желудка;
- 3) специализированный кишечный эпителий.

Третий тип – наиболее часто встречающийся и важный из перечисленных типов эпителия. Дисплазия и развитие аденокарциномы у пациентов с ПБ напрямую связаны в основном с кишечной метаплазией.

Принято выделять длинный и короткий сегменты ПБ. Кишечная метаплазия неполного типа протяженностью более 3 см проксимальнее пищеводно-желудочного перехода трактуется как длинный сегмент ПБ (ДСПБ). Кишечная метаплазия неполного типа в дистальной части пищевода протяженностью 2–3 см – короткий сегмент ПБ (КСПБ). Необходимость дифференциации связана с тем, что, несмотря на то, что ДСПБ и КСПБ представляют сходный патологический процесс, они имеют очень существенные различия в эпидемиологии и склонности к развитию дисплазии и аденокарциномы.

Сообщается, что КСПБ были обнаружены у 18% пациентов при проведении обычной эндоскопии. У большинства из них при этом не наблюдалось изменения дистального

отдела пищевода, и кишечную метаплазию обнаружили при морфологическом исследовании биоптата слизистой из нормальной на вид области пищеводно-желудочного перехода.

Дисплазия у больных с ПБ описывается как неопластическое повреждение цилиндрического эпителия, ограниченное базальной мембраной желез. По гистологическим признакам различают дисплазию высокой и низкой степени, в зависимости от уровня нарушения архитектоники желез, полиморфизма и полярности ядер. Дисплазия высокой степени (ДВС) встречается у 5% больных с ПБ, а дисплазия низкой степени (ДНС) – у 34%.

Интервал прогрессии от ДНС к ДВС – от 1,5 до 4 лет, а от ДВС к аденокарциноме – от 5 до 21 мес. Большинство исследователей считают дисплазию стадией, предшествующей инвазивному злокачественному поражению; именно поэтому данное состояние представляет большой интерес для клиницистов. Выявление дисплазии у пациентов с ПБ дает возможность своевременно начать лечение и предотвратить перерождение заболевания в злокачественное. Наивысший риск развития дисплазии и аденокарциномы пищевода – у пациентов с ДСПБ.

Распространенность дисплазии при ДСПБ – 20–35%, при КСПБ – 6–8%. Распространенность аденокарциномы пищевода при ДСПБ в 7–15 раз больше, чем при КСПБ.

Во многих исследованиях высказываются предположения, что при высоких степенях дисплазии нередко происходит быстрое прогрессирование ее в инвазивную аденокарциному. В настоящее время точных данных о частоте и скорости прогрессирования дисплазии нет, однако описаны случаи, когда у пациентов с ПБ и ДВС в течение многих лет не выявлялось никаких признаков злокачественной трансформации. Не исключено также наличие ошибок, связанных с забором и исследованием биопсийного материала. У больных с выявленной в ходе обследования ДВС слизистой оболочки пищевода без четко определяемой опухоли на самом деле может быть небольшая инвазивная карцинома пищевода. Предполагается, что при проведении цитологического исследования соскоба слизистой оболочки иногда выявляются диспластические изменения и рак, пропущенные при гистологическом исследовании биопсийного материала, забранного во время эндоскопии.

Есть данные, что у больных с ПБ, которым проводили и эндоскопическое, и цитологическое исследования, результаты совпали в 72% случаев. Однако в 20% случаев при цитологическом исследовании была выявлена дисплазия более высокой степени, чем при эндоскопии. Причем гистологические изменения оказались более выраженными в остальных 8% случаев.

Таким образом, цитологическое исследование соскоба и биопсии слизистой оболочки при метаплазии Барретта являются дополняющими друг друга тестами, позволяющими выявить дисплазию и аденокарциному. По данным А.А.Морошека (2008 г.) и ряда других авторов, иммуногистохимическое исследование с окрашиванием на цитокератины 7/20 характеризуется высокой чувствительностью (90,6%), специфичностью (96,7%) и точностью (98%), является обязательной методикой в диагностике ПБ, позволяющей дифференцировать дисплазию эпителия Барретта от реактивных воспалительных изменений, метаплазию Барретта – от кишечной метаплазии эпителия кардии, а также контролировать точность эндоскопической биопсии. Несмотря на ряд недостатков, дисплазия является наиболее достоверным биологическим маркером при клиническом обследовании больных с ПБ.

Считается, что при ПБ, как и при поражении других тканей, рак развивается в результате серии последовательных генетических повреждений: активация протоонкогенов – нарушение деятельности генов, тормозящих опухолевый

рост, – гиперпролиферация – накопление генетических нарушений – неоплазия (дисплазия) – дальнейшее накопление генетических нарушений – инвазивный рак.

ПБ является осложнением ГЭРБ и, соответственно, лечение должно быть направлено в первую очередь на устранение этой болезни. При этом ПБ рассматривается как наиболее выраженная форма ГЭРБ, требующая более выраженной супрессии продукции кислоты. Всем пациентам с ПБ рекомендуются изменение образа жизни, специфические антирефлюксные мероприятия и комплексная медикаментозная терапия. Устранение гастроэзофагеального рефлюкса достигается подбором адекватной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и прокинетических препаратов. Адекватная терапия больных с ПБ требует 24-часового pH-мониторирования для подбора оптимальной дозы ИПП (в отличие от неосложненной формы ГЭРБ), а при наличии ночного кислотного прорыва – дополнительного лечения с помощью блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Немаловажно и то, что H_2 -блокаторы обладают цитопротективным свойством (повышают кровоток в слизистой оболочке желудка и пищевода, усиливают синтез в ней бикарбонатов и простагландинов, восстанавливают клетки плоскоклеточного эпителия пищевода). Это также необходимо учитывать при лечении пациентов с ГЭРБ, особенно при подтвержденной осложненной форме – наличии кишечной метаплазии неполного типа. Малоизвестным является факт возможного прокинетического эффекта H_2 -блокаторов. Обычно назначается фамотидин в дозе 20–40 мг перед сном в комбинации с двухразовым приемом ИПП (например, рабепразол по 20 мг 2 раза в день). Учитывая значительные нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ГЭРБ, осложненной ПБ, целесообразно использовать прокинетические препараты. Мотилиум – прокинетический препарат, который нормализует двигательную функцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, устраняет регургитацию, уменьшает процент рецидивов. Назначают в дозе 10 мг 4 раза в день. При этом у 89% пациентов наблюдается устранение симптомов. Адекватная кислотосупрессия ИПП приводит к частичной регрессии эпителия Барретта. При этом исследование маркеров клеточной пролиферации у пациентов с ДСПБ указывает на снижение в нем клеточной пролиферации. Регрессия эпителия Барретта при длительном приеме омепразола доказана в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном в соответствии с требованиями доказательной медицины. Минимальная суточная доза для индукции регрессии эпителия Барретта при использовании омепразола – 40 мг, а лансопразола – 60 мг. Однако полная регрессия эпителия Барретта наблюдалась только при КСПБ и не была установлена ни у одного больного с ДСПБ, даже при использовании больших доз ИПП.

С целью восстановления сквамозного эпителия широко применяются разные варианты деструкции эпителия Барретта. К эндоскопическим методам деструкции ПБ можно отнести:

- фотодинамическую терапию;
- лазеротерапию;
- деструкцию аргоновым лазером;
- мультиполярную электрокоагуляцию;
- криотерапию;
- ультразвуковую деструкцию;
- эндоскопическую резекцию слизистой оболочки пищевода.

Основная проблема при медикаментозной терапии и применении эндоскопических методов деструкции ПБ – существование остаточного эпителия Барретта под реэпителизированным сквамозным эпителием. Реэпителизация возможна только в анацидных условиях при деструкции эпителия Барретта любым из эндоскопических методов.

Радикальная мера – резекция (удаление) пищевода. Это единственный метод лечения, который при ПБ полностью предотвращает прогрессирование дисплазии в инвазивный рак. К сожалению, резекция связана со значительным травматизмом, существенным снижением качества жизни пациентов, риском осложнений и летальностью.

Оправдано проведение химиопрофилактики канцерогенеза в эпителии Барретта: включение в комплексную терапию антиоксидантов – витамина С, токоферола, ретиноидов, β -каротина, коэнзима Q10 и N-ацетилцистеина 200 мг 2 раза в день курсами в 1 мес.

Получены достоверные эпидемиологические данные о сниженном риске развития рака пищевода у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). У больных с ПБ и аденокарциномой пищевода определяется нарушение циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Использование ингибитора ЦОГ-2 нормализует пролиферацию в эпителии Барретта. Редукция рака пищевода наблюдается в 55% случаев при использовании ЦОГ-2-ингибитора и в 79% – при применении неселективного НПВП. ЦОГ-2 вовлекается в процесс хронического воспаления и роста эпителиальных клеток. Экспрессия ЦОГ-2-протеина существенно выше при дисплазии на фоне ПБ и при аденокарциноме пищевода в сравнении с обычным сквамозным эпителием пищевода. Она также повышается в эпителии Барретта при введении кислоты и желчных кислот. Этот эффект ослабляется применением селективного ингибитора ЦОГ-2. Применять ингибиторы ЦОГ-2 нужно крайне осторожно, учитывая канцерогенное действие и способность этих препаратов провоцировать кровотечение.

Хирургическое лечение показано при неэффективности медикаментозной терапии. Фундопликация в разных модификациях выполняется для предотвращения рефлюкса кислого содержимого из желудка в пищевод. Антирефлюксные операции при лечении ПБ направлены на снижение количества эпизодов рефлюкса. Хотя рефлюксная болезнь является фактором риска развития аденокарциномы пищевода, до конца не ясно, само ли существование ПБ предрасполагает к развитию рака или какие-то другие причины способствуют злокачественному перерождению клеток при наличии ПБ. Уменьшению симптомов заболевания способствует как медикаментозное, так и хирургическое лечение ПБ. Однако, по данным исследований, даже прием ИПП в больших дозах не способствует уменьшению частоты рефлюкса. Поэтому, несмотря на улучшение состояния пациентов вследствие приема лекарств, хирургическое лечение ПБ имеет большое значение. Кроме того, данные некоторых исследований показывают, что после лапароскопической фундопликации риск развития рака пищевода значительно снижается по сравнению с медикаментозной терапией, хотя после хирургической операции повышается риск смертности, что связано с необъяснимым увеличением частоты заболеваний сердца у таких пациентов. В связи с этим решение об операции принимается врачом после тщательного взвешивания всех аргументов за и против хирургического лечения. Если операция проводится опытным хирургом, то ее результат может быть очень хорошим, хотя и не гарантирует полностью исчезновение симптомов заболевания, что иногда требует послеоперационного приема препаратов.

Данные исследований показывают, что медикаментозная терапия, в отличие от хирургического лечения, оказывает меньший эффект на частоту возникновения рефлюкса во время сна. В этой ситуации достаточно эффективными оказываются как лапароскопическая, так и открытая операции.

По некоторым данным, основанным на продолжительных наблюдениях, после фундопликации риск развития

дисплазии и рака пищевода ниже, чем после лекарственной терапии.

Хирургическое лечение рекомендуется также пациентам с ПБ в сочетании с ГПОД.

Техника лапароскопической пластики ГПОД и фундопликации

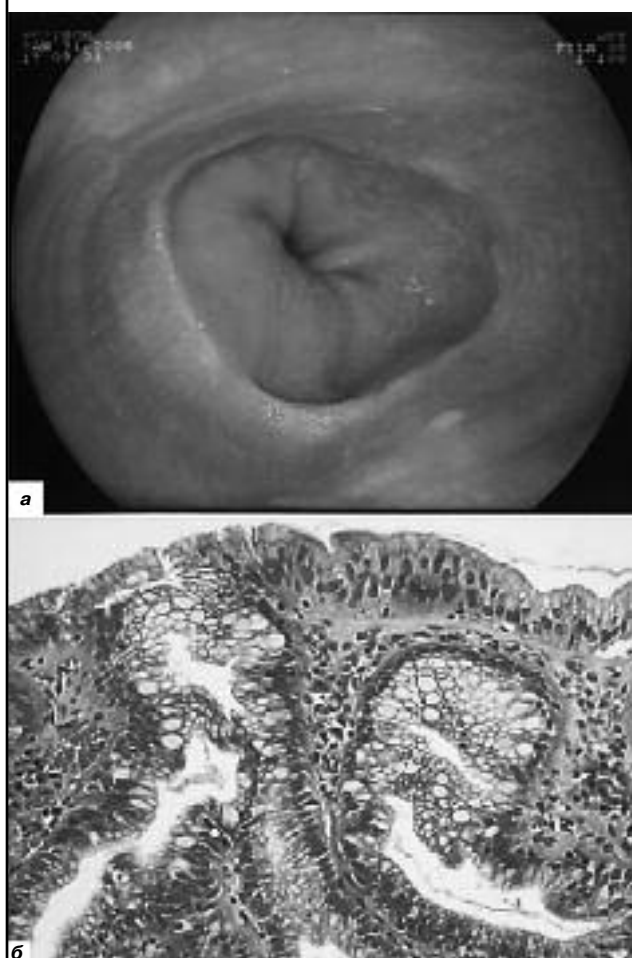
Обычно используем пять троакаров. Диссекцию грыжевого дефекта начинают над правой ножкой и продолжают в направлении левой. По ходу мышцы оставляют ободок брюшины для облегчения закрытия дефекта. Верхние короткие желудочные сосуды пересекают, чтобы облегчить мобилизацию дна для фундопликации. Проводят тщательную диссекцию грыжевого мешка от структур средостения. Слой по большей части тонкий. Поверхность плевры часто представлена белой линией, необходимо избегать ее повреждения для профилактики карбокситоракса. Эта диссекция может быть проведена с помощью электроножа, ультразвуковой диссекции или биполярного устройства. Необходимо с осторожностью проводить диссекцию рядом с пищеводом, чтобы случайно его не повредить. Стволы блуждающего нерва также необходимо обнаружить и сохранить.

Первый шаг операции – вправление грыжевого содержимого. Часто желудок возвращается в грудную полость, если его не удерживать, поэтому спайки между желудком и грыжевым мешком необходимо разделить для улучшения доступа. При более сложных грыжах в грудной полости также могут находиться ободочная кишка и другие структуры.

Выполняется задняя, либо комбинированная задняя и передняя, крурорафия. Для укрепления крурорафии часто применяют сетку. Предпочитаем биорастворимую сетку, чтобы не оставлять в тканях инородного тела. Если дефект невозможно зашить, пластику сеткой необходимо провести обязательно, а не опционно. После завершения пластики пищеводное отверстие диафрагмы должно свободно пропускать зажим, прилежащий к пищеводу, через который проведен 12-миллиметровый зонд. После пересечения коротких сосудов желудка диссекцию продолжают вдоль левой ножки. После полного вправления грыжевого мешка может быть полностью удален или оставлен интактным. Удаление мешка облегчает фундопликацию, но делать это следует с осторожностью, чтобы избежать повреждения желудка. Иногда (при больших грыжах) полное удаление грыжевого мешка невозможно. В этих случаях мешок необходимо рассечь по кругу.

Завершающий этап операции – фундопликация. Чаще всего в мире выполняется фундопликация по Ниссену. При выполнении антирефлюксных операций в клинике торакального отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (руководитель профессор В.С.Мазурин) и клинике факультетской хирургии №1 на базе ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО РЖД (зав. кафедрой – профессор О.Э.Луцевич) отдаем предпочтение методике симметричной фундопликации по А.С.Аллахвердянцу (патент РФ на изобретение). После введения манипуляторов и лапароскопа выполняем ревизию брюшной полости. Рассекается малый сальник от печеночно-двенадцатиперстной связки до диафрагмы, брюшина вдоль правой и левой ножки диафрагмы и в области диафрагмально-пищеводного перехода. Ножки диафрагмы мобилизуют от пищевода и желудка. Вдоль правой ножки обходится пищевод сзади и берется на держалку. В желудок вводится 12-миллиметровый зонд. Выполняется мобилизация диафрагмального и ретроперикардального сегментов пищевода. Желудок мобилизуется по большой кривизне с перевязкой 2–3 коротких артерий желудка и восходящей ветви селезеночной артерии. Далее выполняется мобилизация передней и задней ветви вагуса на протяжении минимум 6–7 см выше пищеводно-желудочного перехода.

Рис. 1: а – ПБ (эндоскопическая картина); б – слизистая оболочка ПБ с неполной кишечной метаплазией (гематоксилин-эозин, х400).



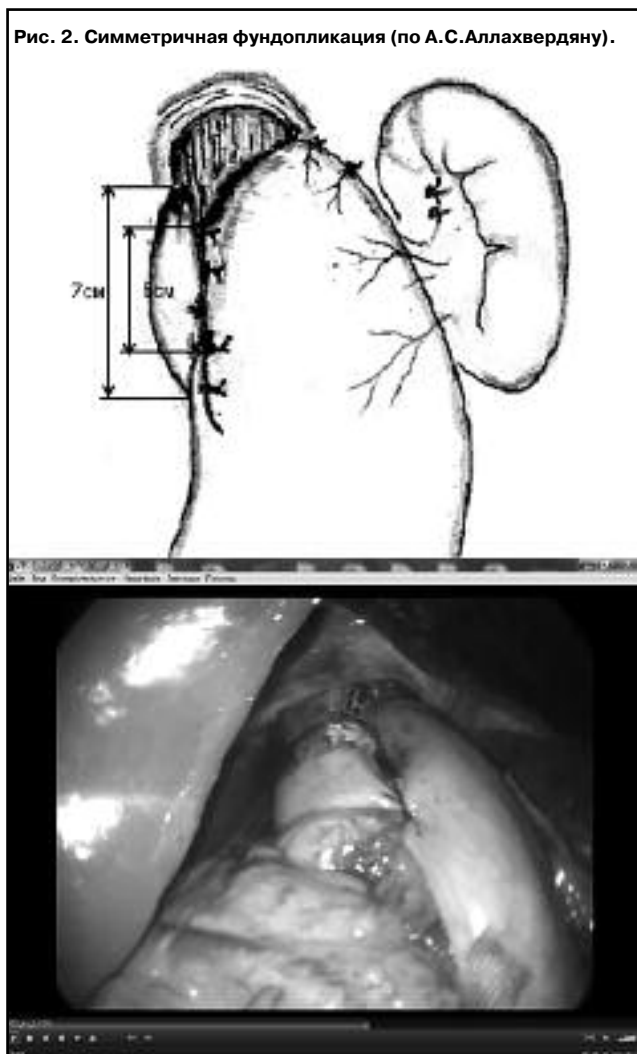
Для формирования фундопликационной манжеты вокруг пищевода на 360° заднюю стенку мобилизованного желудка проводим позади пищевода, при этом задняя ветвь вагуса располагается снаружи от манжеты. Переднюю стенку дна желудка укладываем вдоль передней стенки пищевода, при этом передняя ветвь вагуса оказывается вне манжеты. Манжета протяженностью 5–6 см формируется путем сшивания тремя швами передней и задней стенок дна желудка, с захватом мышечной оболочки пищевода на границе правой боковой и передней стенок. Манжета может частично располагаться в плевральной полости. При параэзофагеальных ГПОД фундопликационная манжета фиксируется к пищеводному отверстию диафрагмы и ножкам диафрагмы 3–4 швами (рис. 2).

В клинике торакальной хирургии МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского и клинике факультетской хирургии №1 на базе ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО РЖД в 1994–2014 гг. проводилось лечение по поводу ГЭРБ и ГПОД 238 пациентов. Соотношение мужчин и женщин – 10:9. Средний возраст – 51,3 года.

У 2/3 больных мы наблюдали аксиллярные ГПОД, у остальных больных – параэзофагеальные и кардиофундальные. В 1/3 случаев было отмечено укорочение пищевода 2-й степени (более 4 см). Симульганная холецистэктомия была выполнена в 15% случаев.

ПБ был выявлен у 22 больных. Причем ДВС была у 12 (54,5%) больных. Всем больным в течение 3–4 нед назначалась терапия: ИПП + прокинетики + блокаторы H₂-рецепторов гистамина III поколения. Затем проводилась повторная эзофагоскопия с биопсией. При отсутствии регресса ДНС и при наличии ДВС по данным первой биопсии проводилась элиминация эпителия Барретта гольмиевым

Рис. 2. Симметричная фундопликация (по А.С.Аллахвердян).



лазером (14 больных). Медикаментозная терапия продолжалась. Повторный эндоскопический контроль проводился через 2–3 нед. При отсутствии признаков эпителия Барретта всем больным выполнялась фундопликация.

В 2 случаях при контрольном эндоскопическом исследовании после элиминации эпителия Барретта лазером была выявлена аденокарцинома пищевода. Была выполнена резекция пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой.

В группе больных с ПБ послеоперационных осложнений не отмечено. В 2 случаях спустя 1 мес после операции фундопликации были выявлены островки метаплазированного эпителия – повторная лазерная деструкция. Следует отметить одно из преимуществ выполняемой нами симметричной фундопликации – отсутствие деформации зоны НПС после операции, что обеспечивает возможность эндоскопически контролировать состояние слизистой в этой зоне. Во всех случаях после операции фундопликации были отмечены нормализация рН-метрических данных и клинический контроль симптоматики ГЭРБ.

Мониторинг ПБ оправдан для выявления курабельной стадии аденокарциномы пищевода. Выживаемость больных значительно выше, когда ПБ идентифицируется хотя бы за 1 год до диагностики аденокарциномы пищевода, в сравнении с теми, кто не подвергался наблюдению.

Больным с ДНС показаны медикаментозная терапия: рекомендуются ИПП + прокинетики + селективные ингибиторы ЦОГ-2, а при наличии эпизодических кислотных прорывов – дополнительно блокаторы H_2 -рецепторов гистамина III поколения.

Повторная эзофагоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием биопсийного материала

проводится через 1 мес после окончания лечения. Если повторно определяется ДНС, то показана повторная эзофагоскопия с морфологическим исследованием биопсийного материала через 6 мес. В дальнейшем следует выполнять контрольные эзофагоскопии один раз в 6 мес.

Больным, у которых в диагностированном сегменте ПБ выявлена ДВС, показана повторная эзофагоскопия с биопсией, проточная цитометрия с определением содержания ДНК, ploидности и пролиферативной активности. Если при этом выявляют ДНС, то показана лазерная коагуляция. В случае подтверждения ДВС на участке поражения слизистой оболочки до 1 см рекомендуется эндоскопическая резекция слизистой оболочки, а если участок пораженной слизистой оболочки превышает 1 см в диаметре, то ставится вопрос о хирургическом лечении.

Сегодня нет единого мнения в отношении выбора лечения и мониторинга пациентов с ДВС в эпителии Барретта. Это связано с тем, что у части больных, оперированных по поводу данной патологии, выявляется аденокарцинома пищевода. Однако таких исследований пока мало, и частота аденокарциномы пищевода варьирует от 0 до 73%. В других работах, в которых авторы принимали тактику наблюдения пациентов с ДВС в течение длительного времени, у 84% из них аденокарцинома пищевода не развивалась, а в случае выявления метастазы не обнаруживались.

Эндоскопическое наблюдение в сочетании с биопсиями – безопасная долгосрочная стратегия для пациентов с ПБ, имеющих ДВС. Против хирургического подхода в этих случаях выступает установленный факт того, что резекция пищевода не изменяет характер течения ПБ, а следовательно, не отменяет необходимость длительного эндоскопического наблюдения. Вопрос об оперативном лечении рассматривается при осложненном течении заболевания (кровотечения, стриктуры пищевода, ДВС), а также при доказанной неэффективности медикаментозного лечения.

Литература/References

1. Балалакин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М., 1996. / Balalakin A.S. Endoskopicheskaya abdominal'naya khirurgiya. M., 1996. [in Russian]
2. Василенко В.Х., Гребнев А.Л. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М., 1978. / Vasilenko V.Kh., Grebnev A.L. Gryzhi pishchevodnogo otverstiya diafragmy. M., 1978. [in Russian]
3. Вуколов А.В., Кубышкин В.А. Рефлюкс-эзофагит: терапия или хирургия. Эндоскопическая хирургия. 1996; 1: 25–9. / Vukolov A.V., Kubyshekin V.A. Refliuks-ezofagit: terapiya ili khirurgiya Endoskopicheskaya khirurgiya. 1996; 1: 25–9. [in Russian]
4. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Результаты эндоскопических вмешательств у больных с кардиоспазмом и ахалазией кардии: тез. докл. 5-го Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. Эндоскопическая хирургия. 2002; 2: 26–7. / Gallinger Yu.I., Godzhello E.A. Rezul'taty endoskopicheskikh vmeshatel'stv u bol'nykh s kardiospazmom i akhalaziei kardii: tez. dokl. 5-go Vserossiiskogo s'ezda po endoskopicheskoi khirurgii. Endoskopicheskaya khirurgiya. 2002; 2: 26–7. [in Russian]
5. Годжелло Э.А., Галлингер Ю.И. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода: эндоскопическая диагностика и лечение. Рос. онкол. журн. 2000; 6: 50–2. / Godzhello E.A., Gallinger Yu.I. Pishchevod Barreta i adenokartsinoma pishchevoda: endoskopicheskaya diagnostika i lechenie. Ros. onkol. zhurn. 2000; 6: 50–2. [in Russian]
6. Годжелло Э.А., Галлингер Ю.И. Пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода и задачи современной гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 6: 71–5. / Godzhello E.A., Gallinger Yu.I. Pishchevod Barreta, adenokartsinoma pishchevoda i zadachi sovremennoi gastroenterologii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii. 2001; 6: 71–5. [in Russian]
7. Давыдов В.В., Серяков А.П. Клинические и эндоскопические проявления пищевода Барретта у амбулаторных больных. Военно-медицинский журн. 2006; 327 (9): 58–9. / Davydov V.V., Seriyakov A.P. Klinicheskie i endoskopicheskie proiavleniya pishchevoda Barreta ambulatornykh bol'nykh. Voenno-meditsinskii zhurn. 2006; 327 (9): 58–9. [in Russian]
8. Давыдов В.В., Серяков А.П. Распространенность основных факторов риска развития пищевода Барретта и их взаимосвязь с клиническими проявлениями у амбулаторных больных. Военно-медицинский журн. 2006; 1: 68. / Davydov V.V., Se-

- riakov A.P. Rasprostranennost' osnovnykh faktorov riska razvitiia pishchevoda Barretta i ikh vzaimosv'яз' s klinicheskimi proiavleniiami u ambulatornykh bol'nykh. Voenno-meditsinskii zhurn. 2006; 1: 68. [in Russian]
9. Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. и др. Возможности эндоскопических методов хромокопии и хирургического лечения больных с «пищеводом Барретта». Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003; 1: 69–72. / Davydov M.I., Poddubnyi B.K., Kuvshinov Yu.P. i dr. Vozmozhnosti endoskopicheskikh metodov khromoskopii i khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh s «pishchevodom Barretta». Grudnaia i serdечно-sosudistaia khirurgiia. 2003; 1: 69–72. [in Russian]
 10. Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина. 2003; 1: 61–6. / Davydov M.I., Poddubnyi B.K., Kuvshinov Yu.P. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia pishchevoda Barretta. Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina. 2003; 1: 61–6. [in Russian]
 11. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: избранные лекции по гастроэнтерологии. М., 2001. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni: izbrannye lektzii po gastroenterologii. M., 2001. [in Russian]
 12. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От патологии к клинике и лечению. Рус. мед. журн. 1996; 4 (3): 144–8. / Kalinin A.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni. Ot patologii k klinike i lecheniiu. Rus. med. zhurn. 1996; 4 (3): 144–8. [in Russian]
 13. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Методические указания. М.: ГИУВ МО РФ, 2004. / Kalinin A.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni. Metodicheskie ukazaniia. M.: GIUV MO RF, 2004. [in Russian]
 14. Калинин А.В. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 3: 32–3. / Kalinin A.V. Osobennosti lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i pishchevoda Barretta. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2005; 3: 32–3. [in Russian]
 15. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004; 14 (1): 71–7. / Kononov A.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni: vzgliad morfologa na problemu. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2004; 14 (1): 71–7. [in Russian]
 16. Королев М.П., Федотов Л.Е., Антипова М.В. Пищевод Барретта: (клиника, диагностика, лечение). Альманах эндоскопии. 2002; 1: 61–72. / Korolev M.P., Fedotov L.E., Antipova M.V. Pishchevod Barretta: (klinika, diagnostika, lechenie). Al'manakh endoskopii. 2002; 1: 61–72. [in Russian]
 17. Кубышкин В.А., Корняк Б.С., Вуколов А.В. Антирефлюксные лапароскопические вмешательства при рефлюкс-эзофагите и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Эндоскопическая хирургия. 1998; 1: 25. / Kubyshkin V.A., Korniak B.S., Vukolov A.V. Antirefluksnye laparoskopicheskie vmeshatel'stva pri refluks-ezofagite i gryzhakh pishchevodnogo otverstii diafragmy. Endoskopicheskaia khirurgiia. 1998; 1: 25. [in Russian]
 18. Липатова Т.Е., Осадчук М.А. Иммунологические аспекты формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2006; 2: 36–40. / Lipatova T.E., Osadchuk M.A. Immunologicheskie aspekty formirovaniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni i pishchevoda Barretta. Eksperim. i klin. gastroenterologiya. 2006; 2: 36–40. [in Russian]
 19. Лунделл Л. Пищевод Барретта. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2004; 6: 134–8. / Lundell L. Pishchevod Barretta. Eksperim. i klin. gastroenterologiya. 2004; 6: 134–8. [in Russian]
 20. Маев И.В., Выючнова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь 21 века. Лечащий врач. 2004; 4: 10–4. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Shchekina M.I. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni – bolezni 21 veka. Lechashchii vrach. 2004; 4: 10–4. [in Russian]
 21. Маев И.В., Выючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. М., 2000. / Maev I.V., Viuchnova E.S., Lebedeva E.G. i dr. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni. Uchebno-metodicheskoe posobie. M., 2000. [in Russian]
 22. Морозов А.А. Современные принципы диагностики и лечения пищевода Барретта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2008. / Moroshev A.A. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia pishchevoda Barretta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan', 2008. [in Russian]
 23. Сахатудинов В.Г., Галимов О.В., Праздников Э.Н. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы, сочетанных с заболеваниями органов брюшной полости. Вестн. хирургии. 1995; 3: 26–8. / Sakhautdinov V.G., Galimov O.V., Prazdnikov E.N. Khirurgicheskoe lechenie gryzh pishchevodnogo otverstii diafragmy, sochetannykh s zabollevaniiami organov briushnoi polosti. Vestn. khirurgii. 1995; 3: 26–8. [in Russian]
 24. Тер-Ованесов М.Д. Пищевод Барретта: этиология, патогенез, современные подходы к лечению (Обзор). Медицинский альманах. 2011; 5: 41–8. / Ter-Ovanesov M.D. Pishchevod Barretta: etiologiya, patogeneiz, sovremennye podkhody k lecheniiu (Obzor). Meditsinskii al'manakh. 2011; 5: 41–8. [in Russian]
 25. Трухманов А.С. Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 1: 39–44. / Trukhmanov A.S. Noveishie dannye o refluksnoi bolezni pishchevoda. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1997; 1: 39–44. [in Russian]
 26. Уткин В.В., Апинис Б.К. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Рига, 1976. / Utkin V.V., Apinis B.K. Gryzhi pishchevodnogo otverstii diafragmy. Riga, 1976. [in Russian]
 27. Хаджибаев А.М., Низамходжаев З.М., Холматов Р.М. Пищевод Барретта. Хирургия. 2003; 11: 65–9. / Khadzhibaev A.M., Nizamkhodzhaev Z.M., Kholmatorov R.M. Pishchevod Barretta. Khirurgiia. 2003; 11: 65–9. [in Russian]
 28. Черноусов А.Ф., Корчак А.М., Степанкин С.Н. Повторные операции после фундопликации по Ниссену. Хирургия. 1985; 9: 5–10. / Chernousov A.F., Korchak A.M., Stepankin S.N. Povtornye operatsii posle fundopliatsii po Nissenu. Khirurgiia. 1985; 9: 5–10. [in Russian]
 29. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Семенов А.Ю. Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта. Хирургия. 2001; 1: 41–5. / Chernousov A.F., Ruchkin D.V., Semenov A.Yu. Radikal'noe khirurgicheskoe lechenie pishchevoda Barretta. Khirurgiia. 2001; 1: 41–5. [in Russian]
 30. Черноусов А.Ф., Шестаков А.И. Хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита и пептической стриктуры пищевода. Хирургия. 1998; 5: 4–8. / Chernousov A.F., Shestakov A.I. Khirurgicheskoe lechenie refluks-ezofagita i pepticheskoi striktury pishchevoda. Khirurgiia. 1998; 5: 4–8. [in Russian]
 31. Шептулин А.А. Современная стратегия лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 5: 11–5. / Sheptulin A.A. Sovremennaiia strategiya lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2003; 5: 11–5. [in Russian]
 32. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago workshop. Gastroenterology 2004; 127: 310–30.
 33. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Nueg AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: i.p.3034.
 34. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". Br J Surg 1950; 38: 175–82.
 35. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Surgery 1957; 41: 881–94.
 36. Vazquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Diz-Lois MT et al. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19 (3): 187–93.
 37. Adler RH. The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal hernia, ulcer stricture and tumor. J Thorac Cardiovasc Surg 1963; 45: 13–8.
 38. Allison PR, Johnstone AS. The esophagus lined with gastric mucous membrane. Thorax 1953; 8: 87–101.
 39. Brombart M. La radiologie clinique de l'oesophage. Paris, 1956.
 40. Cameron AJ. The epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Pract Gastroenterol 1995; 19 (6): 24B–24E.
 41. Haggitt RC. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a new epidemic? Hum Pathol 1992; 23: 475–6.
 42. Phillips RW, Wong Roy KH. Barrett's esophagus. Natural, history, incidence, etiology and complications. Gastroenterol Clin North Am 1991; 20 (4): 791–816.
 43. Bani-Hani Kamal, Martin Iain G, Laura J et al. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1316–21.
 44. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Hum Pathol 1988; 19: 166–78.
 45. Sahler OD, Hampton AO. Bleeding in hiatus hernia. Am J Roengenol 1943; 49: 442–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аллахвердян Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: allakhverdyan@rambler.ru
 Праздников Эрик Нариманович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Роль желчных кислот в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника

Л.Н.Костюченко[✉], Т.Н.Кузьмина, О.А.Смирнова

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Вопросы проведения нутриционной поддержки в случае дисфункций в системе энтерогепатической циркуляции активно дискутируются. Нами оценена эффективность введения желчных кислот в структуру алиментации при нарушениях их метаболизма вследствие обширных резекций кишечника. Описаны метаболические изменения белково-энергетического обмена в раннем послеоперационном периоде и спустя 1 год после перенесенной операции у рассматриваемого контингента. Показано, что в отдаленном периоде после обширных резекций кишечника целесообразно введение фармаконутриентных добавок в виде корректоров энтерогепатической циркуляции.

Ключевые слова: энтерогепатическая циркуляция, обширные резекции кишечника, препараты урсодезоксихолевой кислоты, фармаконутриенты, нутриционная поддержка.

[✉]aprilbird@rambler.ru

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А. Роль желчных кислот в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 67–70.

The role of bile acids in the maintenance enterohepatic circulation during nutritional rehabilitation after extensive resection of the bowel

L.N.Kostyuchenko[✉], T.N.Kuzmina, O.A.Smirnova

111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86
aprilbird@rambler.ru

Questions of nutritional support in the event of dysfunction in the enterohepatic circulation is actively debated. We evaluated the efficacy of administration of bile acids in the structure of alimentation in violation of their metabolism as a result of the extensive intestinal resections. We describe the metabolic changes of protein and energy metabolism in the early postoperative period and one year after undergoing surgery in contingent consideration. It is shown that in the long term after extensive resection of the bowel pharmacconutrient feasibility of introducing additives in the form of offsets enterohepatic circulation.

Key words: enterohepatic circulation, extensive resection of the bowel preparations UDCA.

[✉]aprilbird@rambler.ru

For citation: Kostyuchenko L.N., Kuzmina T.N., Smirnova O.A. The role of bile acids in the maintenance enterohepatic circulation during nutritional rehabilitation after extensive resection of the bowel. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 67–70.

Многие хирурги нового поколения (даже опытные) опираются в основном на анестезиологов, в ведении которых больной находится, как правило, в ближайшие 2–3 дня после операции и которые занимаются главным образом реанимацией 1-го эшелона (восстановление кислотно-щелочного состояния, гемодинамики, функции дыхания). Однако к подключению реанимации 2-го эшелона (обеспечение белково-энергетической поддержки) отношение в последнее время становится все более легковесным. Тем не менее в связи с развитием новых технологий оперирования хирургическая агрессология не перестала быть актуальной. Во-первых, не все разрезы гипертравматичны подобно Федоровскому разрезу. Доступ по Волковичу–Дьяконову, например, по травматичности сопоставим с однопортовым лапароскопическим доступом. Следует также отметить, что разрез – это вхождение в брюшную полость, но далее выполняется полнообъемная операция, сопровождающаяся метаболическими сдвигами, осложнениями вследствие изменения напряжения углекислоты и др. Несомненен и факт зависимости метаболических сдвигов от типа патологии и объема оперативного вмешательства. От этих факторов зависит выбор нутриционной стратегии и тактики, алгоритмов нутриционной реабилитации.

Именно выбор нутриционной тактики, особенно в отдаленный период после вмешательства, продолжает дискутироваться в связи с существующими адаптивными возможностями организма при разнообразных нозологиях и как минимум различным функциональным резервом кишечника при разном уровне и объеме резекции. Одной из причин метаболических сдвигов после обширных резекций кишечника является нарушение энтерогепатической циркуляции, что ведет к формированию билиарного сладжа, а в очень отдаленном

периоде – образованию желчных камней. Возможности воздействия фармаконутриентных добавок в структуре нутритивного лечения, направленного на профилактику нарушений энтерогепатической циркуляции, до настоящего момента продолжают обсуждаться (Гадлер, 2001; T.Schütz, H.Lochs, 2009 и др.). Одна из групп таких гепатопротекторов – препараты урсодезоксихолевой кислоты – УДХК (наиболее действенной из желчных кислот – ЖК организма).

Работ о влиянии этих препаратов в качестве фармаконутриента при обнаружении дисфункций в системе энтерогепатической циркуляции очень немного, однако информация по данной проблеме достаточно актуальна. Именно этому важному разделу нутрициологии посвящена данная работа.

Материал и методы

Под наблюдением в МКНЦ с 2002 по 2015 г. находились 140 пациентов (из них 35 пациентов оценены ретроспективно) с метаболическими последствиями обширных резекций кишечника в разные сроки после операций (сроки для наблюдения в динамике определены в 1 мес и 1 год после операции). Всасывание и усвоение нутриентов при этом определялось, несомненно, адаптивными возможностями оставшейся культи кишечника (ее длиной и пищеварительно-всасывательной состоятельностью), что и являлось ключевым моментом в формировании дальнейшей тактики. Всем пациентам в клинике выполнялись традиционные клинико-лабораторные, биохимические и инструментальные методы обследования в соответствии с нозологией и медицинскими стандартами. Сдвиги в билиарной циркуляции оценивали по Е.В.Головановой (2008 г.). Для оценки нутриционного статуса использовали методи-

Таблица 1. Характер нозологий и выполненный уровень резекции кишечника

Диагнозы, приведшие к операции (причины, приведшие к тонкотолстой резекции)	Уровень резекции	Объем резекции	Выраженность и характер нутриционных нарушений через 1 мес после операции	Выраженность и характер нутриционных нарушений через 1 год после операции
Травматическое повреждение кишечника	Тонкокишечная	Обширная тонкокишечная культи 55 см	3–4-я степень	2–3-я степень
Спаечная кишечная непроходимость	Частичная тонкокишечная, правосторонняя гемиколэктомия	Сохранены более 2 м тонкой кишки и левая половина толстой кишки	1–2-я степень	2-я степень
Осложненное течение болезни Крона, осложнившееся перфорацией подвздошной кишки	Частичная тонкокишечная	Сохранены более 2 м тонкой кишки и толстый кишечник	2–3-я степень	1–2-я степень
Осложненное течение болезни Крона, осложнившееся стриктурой подвздошной кишки	Частичная тонкокишечная	Сохранены более 2 м тонкой кишки и толстый кишечник	2-я степень	2-я степень
Лейомиома тонкой кишки	Частичная тонкокишечная	Резекция тонкой кишки, сохранены более 2 м тонкой кишки и толстый кишечник	2–3-я степень	2-я степень
Рак толстой кишки (рак восходящего отдела толстой кишки, умеренно дифференцированная аденокарцинома T3Nx M0)	Резекция толстой кишки в объеме правосторонней гемиколэктомии	Сохранены тонкий кишечник и нисходящий отдел толстого	3-я степень	3–4-я степень
Обширный тромбоз сосудов брыжейки тонкой кишки	Резекция тонкой кишки	Культи тонкой кишки 38 см	3–4-я степень	4-я степень
Постлучевой стеноз тонкой кишки	Резекция тонкой кишки	Культи тонкой кишки более 2 м	2–3-я степень	3-я степень
Дивертикул Меккеля	Резекция дивертикула	Культи тонкой кишки более 2 м	1-я степень	1-я степень
Инвагинация тонкой кишки	Резекция участка тонкой кишки	Культи тонкой кишки более 2 м	1-я степень	0-я степень
Постлучевой энтерит с перфорацией	Резекция участка тонкой кишки	Культи тонкой кишки более 2 м	2-я степень	1–2-я степень
Опухоль толстой и тонкой кишки	Субтотальная резекция тонкой кишки, правосторонняя гемиколэктомия с соблюдением онкопринципов оперирования	Культи тонкой кишки менее 2 м, левая половина толстой кишки	3-я степень	3-я степень
Семейный полипоз	Колэктомия	Весь толстый кишечник	2-я степень	2-я степень
Множественный рак толстой кишки	Колэктомия	Весь толстый кишечник	3-я степень	4-я степень
Болезнь Гиршпрунга	Колэктомия	Весь толстый кишечник	1–2-я степень	2-я степень

Таблица 2. Ультразвуковые признаки пострезекционных нарушений органов пищеварительной системы в разные сроки после операций

Признак	Непосредственно после операции, %	Спустя год после операции, %
Диффузные изменения печени	48,0±12,4	46,0±7,7
Диффузные изменения поджелудочной железы	52,0±10,8	38,0±8,1
Деформация желчного пузыря	28,0±10,8	7,9±7,5
Желчнокаменная болезнь	12,25±6,1	15,9±2,6
Хронический холецистит	16,25±6,1	16,8±4,8
Холестероз желчного пузыря	0	2,6±2,6
Без патологии	24,75±9,8	10,5±5,0

ку определения параметров известного алиментационно-волеического диагноза (А.С.Ермолов, М.М.Абакумов, 1989). Все пациенты разделены на 2 группы: группа, получающая стандартный пакет нутриционной поддержки в послеоперационном периоде и в течение 1 мес после операции, и группа, которой обеспечивали модифицированную нутриционную программу на основе коррекции содержания энтерально вводимых ЖК. Данные наблюдений в динамике (1, 3, 10-е сутки) заносили в реестр, спустя 1 год наблюдаемые пациенты приглашались для контрольного обследования или обращались сами с характерными жалобами (при выявлении метаболических нарушений и симптомов холестаза данные о таких пациентах также заносили в реестр для последующей обработки). Статобработку проводили с помощью специального статистического пакета Biostat; достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по t-критерию Стьюдента с учетом поправки Бонферрони (статистический пакет, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения, EpiInfo 5.0). Характер нозологий, выполненный уровень резекции кишечника и выраженность нутритивных нарушений приведены в табл. 1.

Все обследованные и пролеченные больные имели возраст от 18 до 88 лет (в основном средний и пожилой возраст).

Результаты и обсуждение

У всех пациентов выявлены нутриционные расстройства разной степени тяжести. При этом в большинстве случаев после обширных резекций кишечника возникали осложнения, связанные с образованием желчных камней (в 8% случаев), холестаза (в 12% случаев). Иными словами, в биохимических данных выявлялась тенденция к повышению аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, содержанию билирубина в плазме крови. Отмечено также повышение активности ферментов, характеризующих холестаза, – щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы практически в 1,3–1,5 раза. Липидный спектр сыворотки крови при этом выглядел следующим образом: уровень холестерина составлял $8,3\pm 1,4$ ммоль/л, триглицериды $3,1\pm 0,3$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) $4,3\pm 1,1$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) $0,75\pm 0,2$ ммоль/л. Данные ультразвуковых ис-

Таблица 3. Эффективность нутриционной коррекции после обширных резекций кишечника в отдаленном периоде у больных с метаболическими нарушениями при использовании программы с введением фармаконутриентной добавки, влияющей на энтерогепатическую циркуляцию

Сроки наблюдения	Ранний послеоперационный период						Через 1 год после операции (контрольный визит)	
	Традиционная коррекция			Модифицированная программа			Традиционная коррекция	Модифицированная программа
Исследуемые параметры	1 сут	3 сут	10 сут	1 сут	3 сут	10 сут		
Белок плазмы, г/л	49±0,01	51±0,03	59±0,01	49,4±0,1	53±0,02	64,0,04	64±0,03	72±0,03
Альбумин, г/л	28±0,05	28,4±0,01	32±0,02	28±0,03	29,3±0,01	36±0,01	30±0,03	40,1±0,02
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,0±0,01	6,1±0,02	7,1±0,01	6,0±0,03	5,9±0,05	5,9±0,03	6,3±0,04	6,1±0,01
Холестерин, ммоль/л	5,6±0,03	5,7±0,03	5,9±0,05	6,1±0,01	5,9±0,01	4,0±0,01	8,3±0,03	6,2±0,02
Триглицериды, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	3,1±0,3	1,2±0,4
ЛПНП	-	-	-	-	-	-	4,3±1,1	2,1±1,0
ЛПВП	-	-	-	-	-	-	0,7±0,2	1,1±0,4
Энергопотребности, ккал/сут на 70 кг массы	2350±0,05	2320±0,01	2320±0,03	2400±0,04	2200±0,04	2100±0,02	2400±0,05	2380±0,07
ИМТ, кг/м ²	16,7±0,02	16,9±0,01	17,8±0,02	16,3±0,02	16,6±0,01	18,1±0,03	17,1±0,04	18,4±0,05 18,0±0,01
Содержание жира в организме, %	13,4±0,03	13,5±0,02	14,7±0,02	14,2±0,03	14,2±0,02	15,0±0,01	14,9±0,01	18,0±0,01

следований (УЗИ) согласуются с результатами биохимических наблюдений (табл. 2).

Такие изменения могут быть связаны с изменением соотношения солей ЖК в желчи. Известно, что ЖК в физиологических условиях (в норме) синтезируются в микросомах, конъюгируются с таурином или глицином и выделяются в желчь в виде холевой и хенодзоксисхолевой кислот (первичные ЖК), откуда под влиянием холецистокинина попадают в двенадцатиперстную кишку. Здесь начинается путь эмульгации жиров и участия их в липидном обмене. Далее по всей длине тонкой кишки происходит пассивное всасывание незначительного количества ЖК, кроме подвздошной кишки, где всасывается активно 80% ЖК. Невсосавшиеся ЖК (около 16%) проходят ниже (в толстую кишку), где подвергаются процессу деконъюгации ферментами кишечной микрофлоры. Незначительная часть деконъюгированных ЖК также всасывается, но большая их часть превращается в дегидрохолевую и литохолевую кислоты (вторичные ЖК), которые тоже всасываются в толстой кишке (пассивно) и затем попадают в печень, чтобы повторить цикл энтерогепатической циркуляции снова. Потери с калом составляют 2–5% ЖК. В сутки выделяется 5–10 циклов энтерогепатической циркуляции (В.А.Алмазов и соавт., 1999), обеспечивающих экономии количества ЖК в организме, так как печень не в состоянии обеспечить синтез суточных норм ЖК (она в норме синтезирует лишь 0,2–0,6 г ЖК в сутки, в то время как за счет энтерогепатической циркуляции в желчь выделяется 25–30 г ЖК в сутки). Следовательно, недостаточность ЖК может быть связана:

- а) с первичным уменьшением их синтеза (заболевания печени);
- б) с нарушением энтерогепатической циркуляции;
- в) с нарушением механизмов обратной связи, регулирующих их синтез.

В норме при уменьшении уровня ЖК, участвующих в энтерогепатической циркуляции, происходит активация их синтеза печенью до достижения нормального уровня. При изучении клинко-нутриционных параллелей установлено, что при последствиях обширных резекций кишечника не образуются вторичные ЖК в достаточном количестве, не обеспечивая формирование полноценной энтерогепатической циркуляции и регуляции (C.Gruy-Kapral, K.Little, J.Fordtran и соавт., 1999; D.Lobo, 2008; P.Jeppesen, 2013; J.Thompson, 2005 и др.). Пул кишечной микрофлоры оказывается также малоактивным ввиду укорочения кишечной поверхности (М.Д.Ардатская, 2003; Л.Н.Костюченко, 2012; M.Caldarini, S.Pons, D.D'Agostino и соавт., 1996; J.Nicholson и соавт., 2008; H.Jiang и соавт., 2010 и др.). По этой же причине

несостоятельной оказывается и обратная связь, регулирующая синтез ЖК, так как структуры, участвующие в гормональной регуляции, также могут оказаться в зоне удаленного отрезка кишечника (Ю.В.Балтайтис, 1990; В.А.Ривкин, А.С.Бронштейн, С.Н.Файн, 2001; Г.К.Жерлов, С.Р.Баширов, А.И.Рыжов, 2004; М.Д.Дибиров, В.С.Акопян, 2008; S.Christl, W.Scheppach, 1997; A.Buchman, J.Scolario и соавт., 2009; H.Jiang, Q.Guo, H.Zhang и соавт., 2010 и др.).

Учитывая приведенные выше сведения, нами в структуру нутриционной поддержки вводились стимуляторы микрофлоры (мукофальк по 5 г на прием, т.е. по 1 саше 1–2 раза в сутки растворяли и вводили в составе принимаемого рациона) и заместительная коррекция ЖК (УДХК до 200 мг/сут, растворенная в объеме суточного рациона).

Результаты приведены в табл. 3, в которой дана информация о пациентах, поступавших в стационар для коррекции нутриционных нарушений спустя 1 год после перенесенной операции. Эти пациенты представляли собой две группы: получавшие традиционную коррекцию (группа контроля) и получавшие усовершенствованную нутриционную поддержку, т.е. с введением в структуру нутриционной программы мукофалька и УДХК (группа наблюдения).

Как видно из табл. 3, выявлено положительное влияние УДХК на липидный спектр крови в виде нормализации имевшейся дислипидемии, а именно: достоверно ($p<0,05$) снизились уровни холестерина и триглицеридов, уровни ЛПНП и ЛПВП имели тенденцию к нормализации ($p>0,05$). Очевидны достоверные преимущества модифицированной схемы и по характеристикам алиментарно-волеического диагноза: быстрее восстанавливались параметры общего белка, альбумина, наблюдалась тенденция к росту массы тела. При этом уровень глюкозы оставался в пределах физиологических колебаний. Показательно и сохранение индекса литогенности желчи на близком к норме уровне (0,9–0,93) в течение 1-го года наблюдения у пациентов, длительно получавших модифицированную нутриционную коррекцию (наличие сладжа, неоднородности желчи верифицировалось по данным УЗИ). При этом клинко-лабораторные параметры оставались в допустимых пределах (табл. 4).

Таким образом, при проведении нутриционной коррекции у больных, перенесших обширные резекции кишечника, наблюдаются (в зависимости от уровня и объема вмешательства разной выраженности), разные по выраженности, но типичные клинко-нутриционные (метаболические) нарушения (Л.Н.Костюченко, 2013). В результате развившихся последствий объемных операций на кишечнике нарушаются разные виды обмена, в том числе и обмен ЖК,

Таблица 4. Клинико-лабораторные параметры пациентов в разные периоды после сочетанной резекции кишечника (М±m)

Показатели	Норма	Сочетанная обширная резекция кишечника	
		Послеоперационный период	Спустя 1 год после операции
Билирубин, мкмоль/л	3,4–21,0	16,1±1,9	17,6±1,7
Натрий, ммоль/л	136,0–146,0	140,9±0,7	140,8±0,6
Калий, ммоль/л	3,5–5,1	4,2±0,1	4,3±0,09
Кальций, ммоль/л	2,2–2,7	2,4±0,06	2,4±0,03
Железо, мкмоль/л*	10,7–32,2	11,2±1,7	10,3±1,6
Хлор, ммоль/л	98,0–106,0	104,7±1,2	105,9±0,8
Креатинин, мкмоль/л	58,0–96,0	76,2±3,1	90,9±8,1
Общеклинические показатели			
Гемоглобин, г/л*	12,0–16,0	12,4±4,1	11,3±5,7
Эритроциты, 10 ⁶ /мм ³	3,9–4,7	3,9±0,2	3,9±0,2
Гематокрит, %	35,0–47,0	37,8±1,5	38,2±1,9
Лейкоциты, 10 ³ /мм ³	4,0–9,0	5,8±0,4	6,3±0,3

*p<0,05.

связанный с выпадением функционально значимых отрезков кишечника. При проведении нутритивного лечения у таких больных целесообразно в его структуру вводить корректоры микробиоты и препараты УДХК в стандартных терапевтических дозировках. Это приводит к более полной утилизации липидов и в целом к более быстрому восстановлению нутритивного статуса даже в отдаленном периоде после обозначенного оперативного вмешательства. При этом механизм действия УДХК, по-видимому, обусловлен способностью содержащейся в нем УДХК замещать токсичные эндогенные ЖК на нетоксичные с дозозависимым изменением их соотношения в желчи: УДХК становится основным компонентом (более 50%), тогда как содержание хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, холевой кислот существенно снижается. Кроме того, известно, что УДХК способствует частичному торможению всасывания ЖК в кишечник, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их пула (Е.В.Голованова, 2012). Обладая способностью хотя бы частично восстанавливать энтерогепатическую циркуляцию путем заместительной коррекции, УДХК таким образом, введенная в структуру нутритивного лечения, способствует удерживанию индекса массы тела (ИМТ) на допустимых значениях, способствует нормализации белка, липидных компонентов плазмы крови, росту содержания жира в организме.

Выводы

Совершенствование программы нутритивной коррекции для пациентов, перенесших обширную резекцию кишечника, требует наблюдения не только за состоянием белково-энергетического обмена, в том числе липидным спектром плазмы, но и за параметрами, характеризующими причины нарушений этого обмена. При выявлении отклонений в спектре ЖК от нормы целесообразно введение фармаконутриентных добавок в виде корректоров энтерогепатической циркуляции.

Литература/References

- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. А.А.Шептулина. М., 2001. / Adler G. Bolezni' Krona i iazvennyi kolit: Per. s nem. A.A.Sheptulina. M., 2001. [in Russian]
- Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М., 1999. / Almazov V.A., Petrishchev N.N., Shliakhto E.V., Leont'eva N.V. Klinicheskaya patofiziologiya. M., 1999. [in Russian]
- Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. / Ardat'skaia M.D. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludочно-kishechnogo trakta. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2003. [in Russian]
- Балтайтис Ю.В. Обширные резекции толстой кишки. Киев, 1990. / Baltaitis Ju.V. Obshirnye rezektsii tolstoi kishki. Kiev, 1990. [in Russian]
- Дибиров М.Д., Акопян В.С. Способ оценки тяжести функциональных нарушений печени (патент № 2372852), 2008. / Dibirow M.D., Akopian V.S. Sposob otsenki tiazhesti funktsional'nykh narushenii pecheni (patent № 2372852), 2008. [in Russian]
- Жерлов Г.К., Баширов С.Р., Рыжов А.И. Хирургическая коррекция постколектонических нарушений. Новосибирск, 2004. / Zherlov G.K., Bashirov S.R., Ryzhov A.I. Khirurgicheskaya korrektsiya postkolektomicheskikh narushenii. Novosibirsk, 2004. [in Russian]
- Костюченко Л.Н. Нутритивная поддержка при последствиях обширных резекций различных отделов кишечника. Современ. мед. наука. 2013; 3: 48–68. / Kostuchenko L.N. Nutritivnaya podderzhka pri posledstviakh obshirnykh rezektsii razlichnykh otdelov kishechnika. Sovrem. med. nauka. 2013; 3: 48–68. [in Russian]
- Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н. Нутритивная поддержка при последствиях обширных резекций кишечника. В кн.: Национальное руководство по нутритивной поддержке. М., 2013; с. 563–84. / Kostuchenko L.N., Kuz'mina T.N. Nutritivnaya podderzhka pri posledstviakh obshirnykh rezektsii kishechnika. V kn. Natsional'noe rukovodstvo po nutritsiologii. 2013; 563–84. [in Russian]
- Костюченко Л.Н. Нутритивная поддержка в гастроэнтерологии. Руководство для врачей. М., 2013. / Kostuchenko L.N. Nutritivnaya podderzhka v gastroenterologii. Rukovodstvo dlia vrachei. M., 2013. [in Russian]
- Нутритивная поддержка в гастроэнтерологии. Под ред. Л.Н.Костюченко. М., 2012. / Nutritivnaya podderzhka v gastroenterologii. Pod red. L.N.Kostuchenko. M., 2012. [in Russian]
- Синдромы укороченной кишки. Schütz T, Lochs H. Пер. с нем. Gastroenterol 2009; 4: 27–34. / Sindromy ukorochennoi kishki. Per. s nem. Schütz T, Lochs H. Gastroenterol 2009; 4: 27–34. [in Russian]
- Ривкин В.А., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. М., 2001. / Rivkin V.A., Bronshtein A.S., Fain S.N. Rukovodstvo po koloproktologii. M., 2001. [in Russian]
- Buchman AL, Scolapio J et al. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003; 124 (4): 1111–34.
- Caldarini MI, Pons S, D'Agostino D et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production. Dig Dis Sci 1996; 41 (8): 1649–52.
- Christl SU, Schepach W. Metabolic consequences of total colectomy. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997; 222: 20–4.
- Gruy-Kapral C, Little KH, Fordtran JS et al. Conjugated bile acid replacement therapy for short-bowel syndrome. Gastroenterology 1999; 116: 15–21.
- Jeppesen PB. The novel use of peptide analogs in short bowel syndrome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 7 (3): 197–9.
- Krahenbuhl L, Buchler MW. Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Kurzdarmsyndroms. Chirurg 1997; 68 (6): 559–67.
- Lobo DN. Colonic adaptation: a therapeutic target for shortbowel syndrome? World J Surg 2008; 32: 1840–42.
- Nightingale J, Woodward JM. Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55 (Suppl. 4): iv1–12.
- Thompson JS. Postoperative short bowel syndrome. J Am Coll Surg 2005; 201: 85–9.
- Jiang HP, Guo QF, Zhang HW et al. Observation of ultrastructure and absorption function of colon mucosa in rats with ultra-short bowel syndrome. Zhongguo Linchuang Yingyang Zazhi 2010; 18: 360–5.
- Nicholson JK. The human gut microbiome: implications for future health care. Current gastroenterology reports 2008; 10 (4): 396–403.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костюченко Людмила Николаевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир., зав. лаб. нутритивной ГБУЗ МНПЦ. E-mail: aprilbird@rambler.ru

Кузьмина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нутритивной ГБУЗ МНПЦ

Смирнова Ольга Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. нутритивной ГБУЗ МНПЦ

