

# CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №8, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ GASTROENTEROLOGY

---

Синдром раздраженного кишечника:

- Римские критерии IV
- диетотерапия
- клиническая эффективность и безопасность схем лечения

---

Метаболический синдром:

- функциональные и клинко-морфологические изменения поджелудочной железы
- «здоровое ожирение» у молодых мужчин

---

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2

---

Терапия энтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами

---

Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике

---

Нерешенные вопросы хирургического лечения эхинококкоза печени

---

Хронический панкреатит: нутриционная поддержка

---

Возможности оптимизации трансфузионной терапии в гастрохирургии

---



**CONSIPIUM MEDICUM**

2016 г., Том 18, №8  
2016, VOL. 18, 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 Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

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.hpmp.ru](http://www.hpmp.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. 2016 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@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.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](mailto:media@con-med.ru)

**Электронная версия:** [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:** Т.Л. Скоробогат

[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:** Н.А. Зуева

[nelly@con-med.ru](mailto: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](mailto:subscribe@con-med.ru)



MEDIAMEDICA

**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)

**Захарова И.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina N. Zakharova,**

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)

**Смулевич 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)  
Alexandr 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. Iliina, 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)

Конев 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 Yu. 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)

Шербаков 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. Rumiantsev, 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. Kochergin, 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)  
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTIOIN 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)**

Белоусов 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksei 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 L. Kozlovskaja, 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)

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei Ya. 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 Yu. 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)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, 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)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)  
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD  
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)  
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

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

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)  
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

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

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)  
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD  
(Krasnoyarsk, 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)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.  
(Владивосток)  
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD  
(Vladivostok, 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. VizeI, 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 Yu. 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)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Grigori G. Krivoborodov, 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 Yu. 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. Dibirrov, 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 Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nina A. Petunina, 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

---

## **ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

<b>Использование ребамипида в качестве цитопротективного и противовоспалительного средства при энтеропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами</b> И.В.Маев, А.Н.Казюлин	8
---	---

<b>Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени</b> А.Н.Казюлин, В.А.Шестаков, С.М.Бабина	13
---	----

<b>Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования)</b> И.В.Маев, А.А.Самсонов, А.В.Яшина, Д.Н.Андреев, В.А.Шестаков, С.А.Караулов	19
--	----

<b>Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни</b> Г.Л.Юрнев, Е.В.Парцвания-Виноградова, Е.Г.Лебедева, А.В.Заборовский, Л.А.Тарарина	27
--	----

<b>Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике</b> А.Н.Казюлин, Е.В.Парцвания-Виноградова, Д.Т.Дичева, Е.Г.Лебедева, Н.Л.Головкина	32
--	----

<b>Роль антигомотоксических препаратов в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта</b> Е.Б.Грищенко	37
---	----

<b>Применение ацеклофенака (Аэртал) на ранних стадиях гонартроза</b> Н.В.Загородний, А.Н.Ивашкин, А.Р.Закирова, Т.О.Скипенко	42
---	----

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

<b>Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2</b> С.В.Родионова, Л.А.Звенигородская, Е.В.Бирюкова	46
---	----

<b>Функциональные и клиничко-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме</b> Л.А.Звенигородская, Н.Э.Хачатурян	51
--	----

<b>Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени</b> И.В.Маев, Н.В.Гегель, Д.Т.Дичева, Е.М.Миронова, Д.Н.Андреев, А.Н.Казюлин, К.О.Кудряшова	59
--	----

<b>Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин</b> Е.В.Гончарова, Н.А.Петунина, О.Л.Бокерия, А.А.Архипкин	64
--	----

<b>Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности</b> Д.И.Трухан, Д.С.Иванова	68
--	----

## **СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

<b>Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) при синдроме раздраженного кишечника</b> А.Н.Казюлин, Д.Т.Дичева, И.С.Русс, Д.Н.Андреев, Е.В.Парцвания-Виноградова	75
--	----

<b>Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV</b> И.В.Маев, С.В.Черемушкин, Ю.А.Кучерявый, Н.В.Черемушкина	79
---	----

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<b>Нутриционная поддержка в структуре лечения осложненного хронического панкреатита</b> Л.Н.Костюченко, М.В.Костюченко	86
---	----

## **ХИРУРГИЯ**

### **НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА**

<b>Возможности современных нутрицевтиков на службе хирургии «быстрого пути» ульцерогенных перитонитов</b> И.С.Симулис, Г.А.Бояринов, И.А.Малиновская, А.С.Мухин	89
--	----

### **ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ**

<b>Возможности оптимизации трансфузионной терапии в гастрохирургии</b> И.С.Симулис, Г.А.Бояринов, А.С.Мухин, Л.А.Отдельнов	93
---	----

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ**

<b>Нерешенные вопросы хирургического лечения эхинококкоза печени (обзор литературы)</b> М.Ф.Черкасов, С.Г.Меликова, Ю.М.Старцев, Д.М.Черкасов	96
--	----

### **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС**

<b>Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника</b> Л.Н.Костюченко, Т.Н.Кузьмина, О.А.Смирнова, С.Ю.Сильвестрова	101
--	-----

# Contents

---

## EFFECTIVE AND SAFE PHARMACOTHERAPY IN GASTROENTEROLOGY

<b>Using rebamipide as a cytoprotective and anti-inflammatory agent in enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs</b> I.V.Maev, A.N.Kazyulin	8
<b>The use of combined drugs in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease</b> A.N.Kazyulin, V.A.Shestakov, S.M.Babina	13
<b>Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study)</b> I.V.Maev, A.A.Samsonov, A.V.Yashina, D.N.Andreev, V.A.Shestakov, S.A.Karaulov	19
<b>Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease</b> G.L.Yurenev, E.V.Partsvania-Vinogradova, E.G.Lebedeva, A.V.Zaborovskii, L.A.Tarina	27
<b>Optimization of <i>Helicobacter pylori</i> therapy in modern clinical practice</b> A.N.Kazyulin, E.V.Partsvania-Vinogradova, D.T.Dicheva, E.G.Lebedeva, N.L.Golovkina	32
<b>The role of the antihomotoxic medications in treatment of diseases of the gastrointestinal tract</b> E.B.Grishchenko	37
<b>Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint</b> N.V.Zagorodniy, A.N.Ivashkin, A.R.Zakirova, T.O.Skipenko	42
<b>METABOLIC SYNDROME</b>	
<b>Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus</b> S.V.Rodionova, L.A.Zvenigorodskaya, E.V.Biryukova	46
<b>Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome</b> L.A.Zvenigorodskaya, N.E.Khachatryan	51
<b>Eating disorders in the light of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease</b> I.V.Maev, N.V.Gegel, D.T.Dicheva, E.M.Mironova, D.N.Andreev, A.N.Kazyulin, K.O.Kudriashova	59
<b>Metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men</b> E.V.Goncharova, N.A.Petunina, O.L.Bokeriia, A.A.Arkipkin	64
<b>Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic opportunities</b> D.I.Trukhan, D.S.Ivanova	68
<b>IRRITATED BOWEL SYNDROME</b>	
<b>Diet therapy with a reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) for the irritable bowel syndrome</b> A.N.Kazyulin, D.T.Dicheva, I.S.Russ, D.N.Andreev, E.V.Partsvania-Vinogradova	75
<b>Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV</b> I.V.Maev, S.V.Chерemushkin, Yu.A.Kucheryaviy, N.V.Chерemushkina	79
<b>PANCREATIC DISEASES</b>	
<b>Nutrition support in treatment of complicated chronic pancreatitis</b> L.N.Kostyuchenko, M.V.Kostyuchenko	86
<b>SURGERY</b>	
<b>NUTRITIONAL SUPPORT</b>	
<b>The possibilities of modern nutraceuticals in the service fast track surgery ulcerogenic peritonitis</b> I.S.Simutis, G.A.Boyarinov, I.A.Malinovskaya, A.S.Mukhin	89
<b>TRANSFUSION THERAPY</b>	
<b>Possibilities of optimization of transfusion therapy in gastrosurgery</b> I.S.Simutis, G.A.Boyarinov, A.S.Mukhin, L.A.Otdel'nov	93
<b>SURGICAL TREATMENT OF LIVER ECHINOCOCCUS</b>	
<b>Unresolved issues of surgical treatment of liver echinococcosis (review of literature)</b> M.F.Cherkasov, S.G.Melikova, Yu.M.Starcev, D.M.Cherkasov	96
<b>POSTOPERATIVE NUTRITIVE STATUS</b>	
<b>Effects of metabolic activity of the intestinal microflora on the nutritional status of patients with combined bowel resection</b> L.N.Kostyuchenko, T.N.Kuzmina, O.A.Smirnova, S.Yu.Silvestrova	101

# Использование ребамипида в качестве цитопротективного и противовоспалительного средства при энтеропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами

И.В.Маев, 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

В мире отмечается увеличение частоты НПВП-энтеропатии, что связано с чрезвычайно широким применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) практически во всех разделах медицины, многофакторностью развития НПВП-энтеропатии (энтеропатии, индуцированной НПВП). Крайне тревожными являются трудность в диагностике данной патологии и возможность ее развития уже с 1, 2, 4-й недели приема. Соответственно, важным элементом профилактики и лечения НПВП-энтеропатии становится использование средств, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку тонкой кишки. Среди данных средств большой терапевтический потенциал имеет цитопротектор ребамипид. Большое количество экспериментальных и клинических исследований свидетельствует, что прием ребамипида является обоснованным и для условно здоровых лиц при необходимости короткого курса НПВП, и для больных, которым необходим их длительный или пожизненный прием, особенно при наличии факторов риска развития НПВП-энтеропатии.

**Ключевые слова:** энтеропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами, ребамипид, капсульная эндоскопия. ✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**Для цитирования:** Маев И.В., Казюлин А.Н. Использование ребамипида в качестве цитопротективного и противовоспалительного средства при энтеропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 8–12.

## Using rebamipide as a cytoprotective and anti-inflammatory agent in enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

I.V.Maev, 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

The increase in the incidence of NSAID-induced enteropathy, which is associated with an extremely wide application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in almost all branches of medicine, multifactor developing NSAID-induced enteropathy (enteropathy induced by NSAIDs) is marked in the world today. Extremely alarming is the difficulty in diagnosing this disease and the possibility of its development since the 1, 2, 4 th week of reception. Accordingly, an important element in the prevention and treatment of NSAID-enteropathy is the use of funds that have a cytoprotective effect on the mucous membrane of the small intestine. Among these tools is a great therapeutic potential cytoprotector rebamipide. A large number of experimental and clinical studies suggests that taking rebamipide is reasonable and relatively healthy persons, if necessary, a short course of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for patients who require long-term or lifelong them welcome, especially if you have risk factors for NSAID-induced enteropathy.

**Key words:** enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, rebamipide, capsule endoscopy. ✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**For citation:** Maev I.V., Kazyulin A.N. Using rebamipide as a cytoprotective and anti-inflammatory agent in enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 8–12.

### Актуальность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) чрезвычайно широко используются практически во всех разделах медицины. Имеются данные, что ежегодно в мире анальгетические и противовоспалительные препараты применяют более 300 млн людей с разными болевыми синдромами. Причем лишь 1/3 из них получают их по назначению врача, остальные больные самостоятельно принимают препараты этой группы. По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят «простые» анальгетики, а некоторые из них (кетопрофен, лорноксикам) при парентеральном введении сходны с центральными анальгетиками (трамадол) и даже опиоидами. Неудивительно, что в реальной практике НПВП используются очень широко, вследствие того, что и врачей, и пациентов привлекает быстрота анальгетического эффекта, несмотря на информированность о побочных эффектах НПВП [1–3]. Причем негативное влияние НПВП на слизистую оболочку (СО) может отмечаться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), от полости рта до прямой кишки [1, 4]. Воздействие НПВП на верхние отделы ЖКТ хорошо известно, однако следует отметить, что в тонкой кишке происходит всасывание большей части НПВП при пероральном приеме, это создает предпосылки для локального повреждающего воздействия препаратов [5, 6]. Есть мнение, что количество

побочных эффектов со стороны НПВП на дистальные отделы кишечника может даже превышать таковые в гастродуоденальной зоне [7, 8]. Ввиду трудной визуализации и малой информированности о патологии тонкой кишки практикующие врачи ранее редко акцентировали свое внимание на влиянии НПВП на СО тонкой кишки [2, 3], хотя уже в 1992 г. M.Allison и соавт. [9] сообщили об увеличении количества нестероидных язв тонкой кишки у пациентов, принимавших НПВП. При аутопсии 713 трупов с «нестероидным анамнезом» язв тонкой кишки были обнаружены в 8,4% случаев, в то время как у не получавших НПВП частота поражения СО тонкой кишки составляла 0,6%. Длительный (свыше 6 мес) прием НПВП повышал риск возникновения тонкокишечных язв до 14%. В 0,4% случаев причиной смерти этих больных стала перфорация тонкокишечных нестероидных язв [9]. Подлинная революция в данной области произошла при внедрении в 1990-е годы метода капсульной эндоскопии (КЭ), и проводимые исследования последних лет показали, что повреждение СО тонкой кишки при ее визуализации выявляется более чем у 40% пациентов [2, 3].

### Определение НПВП-энтеропатии

В настоящее время под термином «НПВП-энтеропатия» («энтеропатия, индуцированная НПВП») понимается патология тонкой кишки, возникающая в хронологической



связи с приемом НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК).

### Основные проявления НПВП-энтеропатии

К основным проявлениям НПВП-энтеропатии относят: нарушения проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (приводящие к железодефицитной анемии, гипопропротеинемии и гипоальбуминемии); диспепсию, не отвечающую на прием ингибиторов протонной помпы; синдромы мальдигестии и мальабсорбции; повреждение СО с развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации; наличие крови в кале при отсутствии поражения верхних и дистальных отделов ЖКТ. Иногда поражение тонкой кишки может дебютировать данными осложнениями: перфорацией тонкой кишки, профузным кишечным кровотечением [2, 3, 5, 8, 10–12].

Количество теряемой крови при НПВП-индуцированных тонкокишечных язвах составляет 1–10 мл/сут, как и при колоректальных опухолях. Всасывание витамина В<sub>12</sub> и желчных кислот в тонкой кишке при НПВП-индуцированной энтеропатии также может быть нарушено, что еще больше усугубляет степень анемии [13, 14]. Причем у больных, принимающих НПВП длительное время, развиваются воспалительные изменения в тонкой кишке на фоне анемии и гипоальбуминемии, которые могут сохраняться в течение 16 мес после отмены препарата [15].

Повышенная проницаемость кишечного барьера способствует проникновению пищевых макромолекул, желчных кислот, панкреатического сока, бактерий и токсических веществ через собственную пластинку СО в лимфо- и гемоциркуляцию. При нейтрализации токсических веществ активируется антимикробная способность нейтрофилов; в свою очередь, токсины и бактериальные клетки способны потенцировать интраорганные воспалительные процессы с последующим прогрессированием фиброза. Подслизистые грануляции впоследствии трансформируются в рубцовые циркулярные сужения, деформирующие просвет пищеварительной трубки, формируя характерные диафрагмоподобные стриктуры, весьма патогномичные для нестероидной энтеропатии (diaphragm-like strictures). Эти «стриктуры-диафрагмы» являются многочисленными, тонкими (от 2 до 4 мм) концентрическими образованиями, которые вызывают сужение просвета кишечной трубки. Они, как правило, расположены в среднем отделе кишечной трубки и гистологически характеризуются выступающими подслизистыми участками фиброза, обычно не связанными с сосудистыми сплетениями [8, 10, 12, 16, 17]. В Великобритании опубликованы результаты систематического обзора описания случаев данной патологии в период с 1980 по 2010 г. Описаны 55 случаев, диагностированных на основании лапароскопии и КЭ и потребовавших хирургического лечения; 44 пациента длительно принимали НПВП (средняя продолжительность приема составляла 7 лет) [18].

Прием НПВП занимает одно из ведущих мест среди причин развития острой и хронической диареи. Возникновение НПВП-ассоциированной диареи может быть сопряжено как с функциональными или органическими нарушениями в толстой кишке (так называемая НПВП-колонопатия), так и с рядом механизмов, связанных с воспалением и повышением проницаемости тонкой кишки [2, 3].

### Патогенетические механизмы НПВП-энтеропатии

Обсуждается ряд патогенетических механизмов негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий: местное контактное воздействие препарата на СО после его перорального приема; системные побочные эффекты после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование циклооксигеназы-1 – ЦОГ-1); повторное местное проявление токсических свойств препарата на энтероциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь

рециркуляции; снижение синтеза простагландинов путем ингибирования простагландин-Н-синтетазы – считается, что ингибирование синтеза цитопротективных простагландинов является основной причиной возникновения изъязвлений и геморрагий в слизистой пищеварительной трубке; блокада ферментных систем митохондрий; нарушения микроциркуляции вследствие блокады NO-синтазы и др., это приводит к нарушению межклеточных контактов с последующей транслокацией бактериальной флоры и компонентов бактерий в кишечную стенку.

В качестве одного из механизмов считают нарушение микробиоты кишечника, в частности снижение содержания бифидобактерий, особенно в условиях приема ингибиторов протонной помпы. Необходимо отметить, что эксперименты на модели на животных показали, что НПВП без энтерогепатической циркуляции не приводят к существенному поражению кишечника [2, 3, 10, 12, 19–21].

Нарушение продукции эндотелина-1 с повышением сосудистой проницаемости, вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункцией на фоне повышения количественной плотности соответствующих эпителиоцитов тонкой кишки также рассматривается в качестве механизма развития НПВП-ассоциированной энтеропатии. Под влиянием оксида азота, продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, при приеме НПВП происходят изменение сосудистого тонуса, усиление сосудистой проницаемости, формируются отек, развитие воспалительной реакции и повреждение СО тонкой кишки [22].

В соответствии с изложенным представляет большой интерес предложенная I. Vjagnason и соавт. гипотеза «трех ударов» [7]. На I этапе, согласно этой гипотезе, сначала НПВП растворяют липиды в фосфолипидах поверхностной СО, что приводит, в числе прочего, к повреждению митохондрий эпителиальных клеток. На II этапе повреждение митохондрий приводит к истощению внутриклеточных запасов энергии, выходу из клетки ионов кальция, повышению продукции свободных радикалов, разрыву межклеточных соединений и усилению кишечной проницаемости. На III этапе вследствие ослабления защитного слизистого барьера желчные кислоты, протеолитические энзимы и кишечные бактерии или токсины могут свободно проникать в эпителиальные клетки, приводя к непосредственному повреждению СО, что усиливает описанные нами патогенетические механизмы [23, 24].

Необходимо отметить, что частота и выраженность лекарственной энтеропатии в существенной мере зависят от конкретного препарата, длительности его применения, индивидуальных особенностей пациентов, однако фактом, имеющим серьезное значение для клиницистов, является то, что, как будет показано ниже, энтеропатия может развиваться через 1, 2, 4 нед после начала приема любого НПВП, даже у здоровых лиц.

### Факторы риска НПВП-энтеропатии

Факторами риска развития НПВП-энтеропатий являются: пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, цитотоксических иммунодепрессантов, хронические заболевания кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулез). Согласно данным рандомизированных клинических исследований, применение селективных НПВП (нимесулида, мелоксикама, целекоксиба) у таких больных достоверно снижает риск развития или рецидива патологии тонкой кишки, однако не устраняет полностью риск развития энтеропатии [2, 3, 25].

**Диагностика НПВП-энтеропатии** представляет определенные трудности. До широкого внедрения в клиническую практику КЭ и новых видов энтероскопии в большинстве исследований изучались суррогатные маркеры тонкокишечного повреждения, в частности экскреция

с мочой 51Сг-этилендиаминтетрауксусной кислоты, отражающей степень кишечной проницаемости, а также уровень фекального кальпротектина – маркера интестинального воспаления, отражающего миграцию нейтрофилов в слизистую кишки и остающегося стабильным при бактериальной деградации [23, 26].

### Обзор данных о частоте и характере проявлений НПВП-энтеропатий

В представительном исследовании, включившем 8076 пациентов с ревматоидным артритом старше 50 лет и/или 40 лет или старше, получавших кортикостероиды, которым назначался постоянный прием НПВП 1 год или более (напроксен 500 мг 2 раза в день или рофекоксиб 50 мг ежедневно), учитывались серьезные случаи поражения нижних отделов пищеварительного тракта (кровотечение с падением уровня гемоглобина на 2 г/дл, госпитализации, перфорация, кишечная непроходимость, наличия язв, дивертикулит). Частота данных случаев составляла на 100 пациенто-лет 0,41 – для рофекоксиба и 0,89 – для напроксена (относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал 0,22–0,93);  $p=0,032$ . Серьезные поражения нижних отделов пищеварительного тракта составляли 39,4% от всех серьезных гастроэнтерологических событий среди больных, принимавших напроксен, и 42,7% среди получавших рофекоксиб [27].

Коллективом авторов из Японии опубликованы данные ретроспективного исследования 22 пациентов, принимавших низкие дозы АСК более 3 мес с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Показаниями для КЭ у 21 было кишечное кровотечение и у 1 – болевой абдоминальный синдром. У 21 больного были обнаружены поражения СО тонкого кишечника. Небольшие эрозии СО были в 14 (63,6%) случаях, во всех случаях выявлялись множественные петехии, очаги оголенной СО без ворсинок. У 2 пациентов были круговые язвенные дефекты с формированием стриктуры. У большинства поражений СО были мультифокальные и равномерно распределены на всем протяжении тонкого кишечника [28]. Данным коллективом автором было проведено перекрестное исследование выявления частоты энтеропатии у здоровых добровольцев, принимавших низкие дозы АСК. На фоне 2 нед приема АСК частота случаев умеренного воспаления СО тонкого кишечника составляла 80% против 20% в контрольной группе ( $p=0,023$ ) [29].

В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании, под наблюдением находились 40 здоровых волонтеров, получавших диклофенак медленного высвобождения по 750 мг 2 раза в день в течение всего 14 дней. Повторная КЭ обнаружила проявления энтеропатии у 27 (68%) из них. Наиболее часто обнаруживали эрозии/язвы СО – у 16 (40%), причем у 2 (5%) они кровоточили. Кроме того, наблюдались 120 пациентов, получавших неселективные НПВП, и 40 больных, которым назначались ЦОГ-2-селективные НПВП по поводу остеоартрита, ревматоидного артрита и болей в нижней части спины. Среди пациентов, принимавших неселективные НПВП, частота поражения СО была 29%; в 3% случаев в просвете кишки определялась кровь, у 2% больных выявлялись стриктуры. Среди пациентов, принимавших ЦОГ-2-селективные НПВП, поражения СО обнаруживались в 50% случаев [20].

В рандомизированном проспективном исследовании с использованием КЭ выявлено, что частота поражений СО тонкой кишки при 2-недельном назначении целекоксиба (200 мг 2 раза в день) составляла 6 из 14 (42,9%); при приеме мелоксикама (10 мг 1 раз в день) – 4 из 15 (26,7%), причем язвенное поражение было у 1 и 3 пациентов, соответственно, количество эрозий СО существенно не отличалось в обеих группах [30].

При проведении КЭ у 37 больных с анемией, принимавших НПВП более 1 мес, частота НПВП-индуцированной

энтеропатии составила 68% (25 из 37), причем легкие изменения (участки гиперемии или единичные эрозии) были у 18 (49%), умеренные изменения (10–20 эрозий) – у 4 (11%) и тяжелая энтеропатия (более 20 эрозий или язвы) зарегистрирована у 3 (8%) пациентов [12].

В ретроспективном анализе случаев кишечного кровотечения у 78 больных, принимавших низкие дозы АСК, и у 40 пациентов, получавших неаспириновые НПВП, при проведении КЭ во всех случаях были обнаружены поражения СО тонкой кишки. Среднее количество очагов гиперемии было  $2,49\pm 3,15$  и  $1,65\pm 3,04$  ( $p=0,003$ ); среднее число эрозий/язв –  $1,56\pm 3,75$  и  $6,08\pm 10,4$  ( $p=0,002$ ); средний индекс по шкале КЭ –  $154\pm 294$  и  $520\pm 758$  ( $p=0,001$ ) соответственно. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что степень выраженных изменений СО при применении неаспириновых НПВП существенно выше, чем при приеме низких доз АСК [31].

### Обзор данных рандомизированных клинических исследований применения ребамипида с целью профилактики и лечения НПВП-энтеропатий

С учетом многофакторности развития энтеропатий, индуцированных приемом НПВП, высокий риск их осложненного течения, развития НПВП-энтеропатии даже на фоне кратковременного приема НПВП, безусловно, важным элементом профилактики и лечения данной патологии является применение средств, оказывающих цитопротективное действие на СО тонкого кишечника. Среди данных средств большой интерес врачей разных стран привлекает цитопротективный препарат ребамипид – препарат, индуцирующий внутриклеточную продукцию простагландинов, улучшающий кровоток СО, блокирующий повышенную кишечную проницаемость, кроме того, он является «мусорщиком» свободных радикалов, блокирует воспалительные реакции клетки и уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, нормализует тонкокишечную микрофлору, индуцируя антимикробные пептиды [21, 32–36].

Эффективность и безопасность использования ребамипида для профилактики и лечения НПВП-индуцированных энтеропатий изучены в проспективных двойных слепых контролируемых исследованиях с применением КЭ у здоровых волонтеров. В одно из исследований были включены 38 лиц контрольной группы, получавшие 75 мг диклофенака и 20 мг омепразола, и 34 лица, дополнительно принимавшие 300 мг ребамипида в сутки в течение 14 дней. По данным КЭ степень повреждения СО тонкой кишки увеличилась от базального уровня  $0,1\pm 0,3$  до  $16\pm 7,1$  и  $4,2\pm 7,8$  в контрольной группе и группе ребамипида соответственно. Средний показатель поражения СО составлял 25 и 8,9 соответственно;  $p=0,038$  [40]. В другом исследовании 10 здоровым волонтерам в течение недели давался диклофенак + ребамипид или плацебо с перекрестом через 4 нед «отмывки». Частота энтеропатии была существенно выше в плацебо-группе (8 из 10), чем в группе ребамипида (2 из 10);  $p=0,023$ . Причем в плацебо-группе в 2 случаях выявлена язва и в 1 – кровотечение, которые отсутствовали в группе ребамипида [37].

В работе со сходным дизайном изучались протективные эффекты ребамипида у 11 здоровых волонтеров, принимавших низкие дозы АСК в течение 4 нед. В плацебо-группе у 1 лица были поражения СО тощей кишки (определяемые как множественные эрозии и/или язвы) к концу 1 нед и у 1 – к концу 4 нед; в подвздошной кишке данные изменения выявлялись у 6 – к концу 1 нед ( $p=0,0061$ ) и у 7 – к концу 4 нед ( $p=0,0019$ ). В группе ребамипида в тощей кишке поражений СО не обнаруживалось, в подвздошной кишке данные изменения отмечались у 1 лица к концу 1 нед и у 2 – к концу 4 нед. Количество участков гиперемии также было достоверно ниже в группе, получавшей ребамипид [33].

Близкие результаты были получены в рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, в котором наблюдались 10 здоровых лиц. В плацебо-группе исследуемые получали низкие дозы АСК и плацебо, в основной группе АСК и ребамипид 300 мг/сут в течение 14 сут с «перекрестом» после 14-дневного периода «отмывки». В плацебо-группе изменения СО в виде эрозий, петехий и участков гиперемии выявлялись у 2 лиц, в основной группе изменений СО не было. По данным контрастной сонографии степень кровотока в СО была существенно выше в основной группе [38].

Профилактический и терапевтический эффект препарата ребамипид в отношении НПВП-энтеропатии подтверждается с позиций доказательной медицины и в рандомизированных клинических исследованиях эффекта его использования у пациентов, принимающих НПВП.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании наблюдался 61 больной, который принимал низкие дозы АСК и/или НПВП > 3 мес. Ребамипид назначался в дозе 100 мг 3 раза в день. Через 4 нед по данным КЭ среднее количество эрозий СО тонкой кишки в основной и плацебо-группах снизилось на  $2,5 \pm 3,4$  и  $2,1 \pm 3,9$  соответственно ( $p < 0,0001$ ). Изменения количества небольших язв СО тонкой кишки были  $-0,5 \pm 1,6$  и  $0,1 \pm 0,7$  ( $p = 0,024$ ). Изменения в уровне количества общего белка в сыворотке крови были  $0,06 \pm 0,36$  и  $-0,27 \pm 0,34$  соответственно ( $p = 0,0005$ ). Полученные данные продемонстрировали не только хороший терапевтический эффект ребамипида в отношении пораженной СО тонкой кишки, но и нормализацию статуса питания, очевидно, за счет снижения экссудации белка, уменьшения выраженности синдромов мальдигестии и мальабсорбции [39].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась возможность использования ребамипида для лечения энтеропатии, ассоциированной с приемом низких доз АСК. Наблюдались 43 мужчины, принимавшие 100 мг АСК, покрытого энтеросолюбильной оболочкой более 3 мес с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, у которых при КЭ было обнаружено более 3 дефектов СО тонкой кишки; 25 человек получали высокую дозу ребамипида (300 мг 3 раза в сутки), 13 – плацебо в течение 8 нед. К концу терапии прием ребамипида способствовал значительной редукции количества поврежденных СО – с  $4,0$  ( $3,0-8,0$ ) до  $2,0$  ( $3,0-8,0$ ;  $p = 0,046$ ), в то время как в плацебо-группе столь существенной редукции не про-

изошло – с  $6,0$  ( $4,0-18,5$ ) до  $3,0$  ( $2,0-15,0$ );  $p = 0,08$ . Причем у 8 (32%) из 25 пациентов из группы ребамипида отмечено полное заживление дефектов СО, в то время как в плацебо-группе данный эффект зафиксирован только у 1 (7,7%). Авторы отметили не только высокий терапевтический эффект, но и хорошую переносимость препарата, даже в дозе, превышающей обычную в 3 раза [36].

Высокая эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-энтеропатии нашла свое отражение в метаанализе и систематическом обзоре, опубликованном в 2013 г. Обзор включал рандомизированные клинические исследования, посвященные протективному эффекту ребамипида при кратковременном назначении НПВП. Анализ 4 исследований [33, 37, 38, 40] продемонстрировал выраженное протективное действие препарата по отношению к плацебо (относительный риск 2,70; 95% доверительный интервал 1,02–7,16);  $p = 0,045$ . Анализ 12 исследований эффекта назначения ребамипида по поводу разной патологии ЖКТ не выявил никаких серьезных побочных эффектов, причем в 6 из них они отсутствовали вовсе. В других 6 – отмечались несерьезные эффекты, включающие диспептический синдром, астению, диарею, головную боль, рассеянность, незначительные боли в животе, изменения крови. В среднем они отмечались в 36,1% случаев (0–70%). Частота побочных эффектов была близка к таковой при использовании омепразола ( $p = 0,70$ ) и фамотидина ( $p = 0,910$ ), но была значительно ниже, чем при назначении мизопростола ( $p = 0,0083$ ) [41]. Кроме того, в метаанализе был отмечен существенный протективный эффект препарата в отношении НПВП-гастропатии, однако эти данные не являются предметом рассмотрения в данной статье. Авторами был сделан вывод, что в целом данный систематический обзор и метаанализ продемонстрировали значительную эффективность и безопасность ребамипида в профилактике и лечении НПВП-индуцированных поражений ЖКТ.

## Заключение

В соответствии с данными клинических и экспериментальных исследований можно сделать вывод, что ребамипид является эффективным и безопасным средством профилактики и лечения НПВП-энтеропатии, которое можно использовать в виде монотерапии. Причем необходимо отметить целесообразность его применения как при кратковременном, так, безусловно, и длительном приеме НПВП, поскольку поражение СО тонкого кишечника мо-



жет развиваться через 1, 2, 4 нед после начала приема НПВП. Соответственно, назначение препарата является обоснованным и для условно здоровых лиц при необходимости короткого курса НПВП, и для больных, которым необходим длительный или пожизненный прием, особенно при наличии у пациентов факторов риска развития НПВП-энтеропатии не только в качестве лечебного средства при уже развившейся энтеропатии, но, как было показано, препарат существенно уменьшает риск развития энтеропатии при его профилактическом приеме одновременно с началом назначения НПВП.

В заключение необходимо отметить, что наибольшая эффективность препарата достигается при его приеме по 100 мг 3 раза в сутки, запивая небольшим количеством воды. Курс лечения составляет 2–4 нед, однако, как показывают результаты исследований, наибольшая эффективность достигается при продлении курса до 8 нед, причем доказана безопасность использования препарата в тройной дозе [36], но целесообразность такого назначения должна решаться врачом индивидуально. В настоящее время ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием Ребагит, таблетки 100 мг №30.

#### Литература/References

- Насонов Л.Б., Лазебник Ю.Н., Беленков Е.Л. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. / Nasonov L.B., Lazebnik Ju.N., Belenkov E.L. et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: klinicheskie rekomendatsii*. M.: Almaz, 2006. [in Russian]
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. Фарматека. 2016; 2: 49–54. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Gastropatii, indutsirovannyye nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi sredstvami: patogeneticheski obosnovannyye podkhody k profilaktike i terapii*. Farmateka. 2016; 2: 49–54. [in Russian]
- Абдулганиева Д.И., Салихов И.Г. Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях. *Практ. медицина*. 2011; 1: 89–95. / Abdulganieva D.I., Salikhov I.G. *Gastroenterologicheskie problemy pri revmaticheskikh zabolevaniyakh*. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 1: 89–95. [in Russian]
- Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002. / Parfenov A.I. *Enterologiya*. M.: Triada-X, 2002. [in Russian]
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными, противовоспалительными препаратами. *Терапевт. арх.* 2004; 2: 79–82. / Karateev A.E., Nasonova V.A. *Enteropatiya, indutsirovannaya nesteroidnymi, protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Terapevt. arkh.* 2004; 2: 79–82. [in Russian]
- Загребина Е.А. Клинико-функциональная характеристика энтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Изhevsk, 2010. / Zagrebina E.A. *Kliniko-funktsional'naya kharakteristika enteropatii, indutsirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Izhevsk, 2010. [in Russian]
- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832–47.
- Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl. 19): 23–9.
- Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 751–6.
- Евсеев М.А., Круглянский Ю.М. НПВП-индуцированная энтеропатия: особенности эпидемиологии, патогенеза и клинического течения. *РМЖ*. 2008; 7: 523–8. / Evseev M.A., Kruglanskiy Yu.M. *NPVP-indutsirovannaya enteropatiya: osobennosti epidemiologii, patogeneza i klinicheskogo techeniya*. *RMZh*. 2008; 7: 523–8. [in Russian]
- Zardawi IM, Prematilake S. NSAID-associated protein losing enteropathy with fatal outcome. *Pathology* 2012; 44 (5): 489–92.
- Tachechi I, Bradna P, Doua T et al. NSAID-Induced Enteropathy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Occult Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Capsule Endoscopy Study. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013. Article ID 268382. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/268382>
- Morris AJ, Wasson LA, Mackenzie JF. Small bowel endoscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992; 33 (7): 887–9.
- Mc Adam BF, Catella-Lawson E, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS* 1999; 96: 272–7.
- Bjarnason I, Zanelli G, Smith T et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480–9.
- Scholz FJ, Heiss FW, Roberts PL. Diaphragmlike strictures of the small bowel associated with use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Roentgenol* 1994; 162 (1): 49–50.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44 (9): 879–88.
- Slesser AA, Wharton R, Smith GV, Buchanan GN. Systematic review of small bowel diaphragm disease requiring surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14 (7): 804–13.
- Bogas M, Afonso Mdo C, Arabjo D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and lower intestinal tract toxicity. *Acta Reumatol Port* 2006; 31 (3): 227–35.
- Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl. XIX): 64–71.
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (12): 1861–76.
- Дудаева Н.Г. Клинико-морфологическая характеристика энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. *Бюллетень медицинских Интернет конференций*. 2013; 3 (3). / Dudaeva N.G. *Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika enteropatii, indutsirovannoi nesteroidnymi protivovospalitel'nyimi preparatami*. *Biulleten' meditsinskikh Internet konferentsii*. 2013; 3 (3). [in Russian]
- Кляритская И.Л., Балабанцева А.П., Фурсова В.А. Энтеропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Крымский терапевтический журн.* 2014; 1: 38–44. / Kliaritskaya I.L., Balabantseva A.P., Fursova V.A. *Enteropatii, indutsirovannyye priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. *Krims'kii terapevticheskii zhurn.* 2014; 1: 38–44. [in Russian]
- Reuter BK, Davies NI, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* 1997; 112: 109–17.
- Davies NM, Saleh JY, Skjoldt NM. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3 (1): 137–55.
- Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 985–92.
- Laine L, Connors LG, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 288–92.
- Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 544–9.
- Endo H, Hosono K, Inamori M. Incidence of Small Bowel Injury Induced by Low-Dose Aspirin: A Crossover Study Using Capsule Endoscopy in Healthy Volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44–51.
- Maehata Y, Esaki M, Kochi S et al. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. *J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 387–93.
- Watarai L, Oka S, Tanaka A et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion* 2014; 89 (3): 225–31.
- Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 8S–13S.
- Mizukami K, Murakami K, Abe T et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (46): 5117–22.
- Imaeda H, Fujimoto T, Takahashi K et al. Terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for changes in the gut microbiota profiles of indomethacin- and rebamipide-treated mice. *Digestion* 2012; 86: 250–7.
- Tanigawa T, Watanabe T, Otani K et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of alpha-defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64–9.
- Watanabe T, Takeuchi T, Handa O. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of High-Dose Rebamipide Treatment for Low-Dose Aspirin-Induced Moderate-to-Severe Small Intestinal Damage. *PLoS ONE*. [Doi:10.1371/journal.pone.0122330](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122330) April 15, 2015.
- Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol* 2008; 43 (4): 270–6.
- Nishida U, Kato M, Nishida M et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 226–30.
- Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49 (2): 239–44.
- Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2011; 46 (1): 57–64.
- Zhang S, Qing Q, Bai Y et al. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 (7): 1991–2000.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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



# Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени

А.Н.Казюлин<sup>✉1</sup>, В.А.Шестаков<sup>1</sup>, С.М.Бабина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ОАО РЖД. 107174, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 2

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитых странах составляет 10–40%. В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности использования тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП разных факторов, перечисленных в теории «множественных параллельных ударов», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых является основой данных рекомендаций. Использование эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при заболеваниях печени, и в частности НАЖБП, является патогенетически обоснованным. Однако ЭФЛ являются нестойкой субстанцией, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации с увеличением уровня пероксидов липидов, являющихся активными оксидантами, и, следовательно, усилением оксидативного стресса. Соответственно, актуальным явилось совершенствование данной лекарственной формы посредством предложения инновационных решений. Эффективным решением данной проблемы стало создание отечественного комбинированного гепатопротектора биологически активной добавки Гепагард Актив<sup>®</sup>, одна капсула которого содержит 222 мг ЭФЛ, 93 мг L-карнитина и 1,25 мг токоферола ацетата (витамин Е). Все эти 3 биологически активных вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие. По данным лабораторно-инструментальных исследований, его действие проявляется в уменьшении выраженности стеатоза, а при неалкогольном стеатогепатите – и в редукции некрвоспалительных процессов и фиброза печени. Препарат способствует нормализации массы тела, липидного профиля, имеет пребиотическое действие, снижает инсулинорезистентность, что является механизмами воздействия на проявления не только НАЖБП, но и других компонентов метаболического синдрома, имеет хорошую переносимость.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин, витамин Е.

<sup>✉</sup>alexander.kazyulin@yandex.ru

**Для цитирования:** Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 13–18.

## The use of combined drugs in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

A.N.Kazyulin<sup>✉1</sup>, V.A.Shestakov<sup>1</sup>, S.M.Babina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Russian Railways. 107174, Russian Federation, Moscow, ul. Novaia Basmannaia, d. 2

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is 10–40% in developed countries. In various regional and international guidelines for drug treatment there is no consensus on the effectiveness and safety of the use of certain drugs in NAFLD. Perhaps this is due to regional characteristics with the prevalence of NAFLD in the pathogenesis of a variety of factors listed in the theory of «multiple parallel strokes», the differences in the design of randomized clinical trials, the analysis of which is the basis of these recommendations. The use of essential phospholipids (EPL) in diseases of the liver, and in particular NAFLD is pathogenetically substantiated. However EPL are unstable substance, as they may be involved in lipid peroxidation processes with increasing levels of lipid peroxides, oxidants are active, and hence, increased oxidative stress. Accordingly, the actual improvement was a given dosage form by offering innovative solutions. An effective solution to this problem was the creation of a domestic combined hepatoprotective BAA Hepaguard Active<sup>®</sup>, one capsule that contains 222 mg of EPL, 93 mg of L-carnitine and 1.25 mg of tocopherol acetate (vitamin E). All these three biologically active substances act synergistically, providing of membrane, lipotropic, lipid-lowering and cholesterol-lowering effect. According to laboratory and instrumental studies, its effect is to reduce the severity of steatosis and nonalcoholic steatohepatitis with – and in the reduction of necroinflammatory and fibrosis of the liver. The drug helps normalize body weight, lipid profile, has a prebiotic effect, reduces the insulin resistance that is mechanisms not only impact on the manifestation of NAFLD, but also other components of the metabolic syndrome, has good portability.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, essential phospholipids, L-carnitine, vitamin E.

<sup>✉</sup>alexander.kazyulin@yandex.ru

**For citation:** Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. The use of combined drugs in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 13–18.

### Актуальность вопроса

В последние четверть века возрастающее внимание медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлено прежде всего данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о неуклонном росте ее частоты во всех странах среди разных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических механизмов НАЖБП, отработки тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

### Эпидемиология НАЖБП

Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10–40% [1–3], причем в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных лиц, она достигает 45% [2], а в странах Азии – только 15% [4]. Частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2–6% [1, 2, 4, 6],

по данным морфологического исследования печени в странах Западной Европы она составляет 7–9%, в то время как в Японии – только 1,2% [7, 8]. Данные обследования больших когорт населения с криптогенным циррозом печени, с анализом сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяют предполагать, что до 60–80% случаев причины развития цирроза печени «неясной этиологии» является НАСГ [2].

Как мы указывали, НАЖБП встречается во всех возрастных группах. Так, в США у 20% молодых людей, рассматриваемых как потенциальные доноры для трансплантации печени, имели признаки гистологически подтвержденной НАЖБП [1, 9]. При проведении аутопсии жертв автокатастроф у 2,7% лиц с нормальной массой тела выявлялся НАСГ [1, 9]. Крайне тревожным фактом являются данные, что у 2,6–4% детей с нормальной массой тела и 20–74% детей и подростков с ожирением имеется НАЖБП [1, 3, 9–13], что расценивают как дебют данного заболевания с много-

летним персистирующим течением и возможным прогрессированием в зрелом возрасте по мере увеличения выраженности проявлений метаболического синдрома [10, 13]. В то же время не вызывает сомнения, что независимо от пола НАЖБП чаще выявляется у лиц 40–60 лет [1, 14].

Результаты Всероссийского проспективного многоцентрового исследования по изучению распространенности НАЖБП в России DIREG L01903, проведенного в 2007–2008 гг., свидетельствуют, что из более 30 147 пациентов в возрасте 18–80 лет из 16 российских городов, обратившихся в поликлиники к врачам общей практики по разным поводам, у 27% выявлена НАЖБП в соответствии с критериями, использованными в итальянском исследовании Dionysos [15]. Из них неалкогольный стеатоз регистрировался у 80,3%; стеатогепатит – у 16,8%; цирроз печени – в 2,9% случаев. Наибольшая частота заболевания выявлялась в возрастной группе 50–59 лет и составляла 31,1%. Крайне печальным фактом является то, что о наличии у них НАЖБП знал только 1% обследованных [2, 3, 10, 16–19].

В 2013–2014 гг. было проведено более масштабное исследование DIREG 2, включившее 50 145 человек, обратившихся к врачам первого приема по поводу разных жалоб, в ряде случаев не связанных с патологией печени. Стеатоз печени был выявлен у 37,3%; НАСГ – у 24,4% [3]. Наихудшие результаты были у петербуржцев: стеатоз печени по данным трансабдоминального ультразвукового исследования был у 57,2%, в целом частота НАЖБП среди жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области была 49,1%.

### Определение НАЖБП

По мнению японских авторов, «НАЖБП относится к избыточному накоплению жира в печени и появляется почти во все случаях, касающихся инсулинорезистентности» [3]. В соответствии с мнением российских авторов НАЖБП – самостоятельная нозологическая единица, при которой возможно повышение активности ферментов в крови и характерны морфологические изменения в биоптатах печени, подобные таковым при алкогольном гепатите. В то же время пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в гепатотоксичных количествах [3, 14, 15, 20].

### Современное представление о патогенезе НАЖБП

Постулируется, что основным патогенетическим звеном, запускающим развитие НАЖБП, являются процессы перекисного окисления липидов и жировое повреждение гепатоцитов. В 1998 г. британские исследователи C.Day, O.James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит [21]. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [10, 22].

### Необходимость поиска новых путей лекарственного воздействия на больных НАЖБП

В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности использования тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП разных факторов, перечисленных в теории «множественных параллельных ударов», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований, анализ которых является основой данных рекомендаций. Данное состояние вопроса опреде-

ляет в качестве одного из путей решения целесообразность разработки новых комбинированных лекарственных препаратов, между отдельными компонентами которых имеются синергидные и аддитивные эффекты.

В соответствии с этим в настоящее время был создан ряд новых препаратов, в частности, на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) с использованием новых технологий, комбинаций ЭФЛ с другими лекарственными средствами. ЭФЛ применяются в клинике с 1939 г. и наиболее хорошо изучены. До настоящего момента опубликованы результаты 25 экспериментов *in vitro* и 144 – *in vivo* на 40 видах моделей (химическая и лекарственная интоксикация, развивающаяся при контакте с четыреххлористым углеродом, хроническом потреблении этилового спирта, органических растворителей, парацетамола, тетрациклина и индометацина) и 8 биологических видах животных (в том числе у бабуинов), а также результаты 242 клинических исследований при заболеваниях печени, в числе которых 46 исследований с односторонним маскированием и 21 двойное слепое [23].

В целом цитопротективные свойства ЭФЛ представляются следующими [19, 24–28]:

- 1) защищают мембрану от повреждений;
- 2) восстанавливают и сохраняют поврежденные мембранные структуры клетки за счет встраиваемых молекул в мембраны и заполнения щелей в них;
- 3) тормозят синтез провоспалительных цитокинов;
- 4) обеспечивают антиоксидантные свойства мембран;
- 5) обеспечивают функционирование транспортных систем гепатоцита;
- 6) обеспечивают текучесть мембран;
- 7) имеют иммунорегулирующие свойства (регулируют продукцию антител к алкогольному гиалину и другим неоантигенам);
- 8) улучшают метаболизм нейтральных жиров и холестерина (ХС);
- 9) имеют гипогликемический эффект (повышают чувствительность инсулиновых рецепторов);
- 10) нормализуют белковый обмен;
- 11) защищают митохондриальные и микросомальные энзимы от повреждения алкоголем или токсинами;
- 12) замедляют синтез коллагена и повышают активность коллагеназы (торможение фиброгенеза);
- 13) влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию;
- 14) участвуют в синтезе простагландинов;
- 15) влияют на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов;
- 16) являются эмульгаторами желчи, обеспечивая ее нормальное коллоидное состояние и увеличивая толерантность к пищевым нагрузкам;
- 17) способствуют уменьшению и исчезновению жировой инфильтрации гепатоцитов;
- 18) благодаря описанным эффектам нормализуют функции печени и ферментную активность гепатоцитов.

Соответственно, использование ЭФЛ при заболеваниях печени, и в частности НАЖБП, является патогенетически обоснованным. На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week в мае 2011 г. в Чикаго, S.Argo в качестве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал ЭФЛ и урсодезоксихолевую кислоту [5].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании пациентов с жировой инфильтрацией печени в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) выявлено улучшение гистологической картины печени в 46,7% случаев в группе пациентов, получающих ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут [30]. В японском исследовании назначение ЭФЛ больным НАСГ в течение 12 мес приводило с 4 нед лечения к существенному снижению уровня аспартаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы

(АЛТ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [31].

Показано, что у пациентов с метаболическим синдромом, СД 2 и НАСГ длительное назначение 1,5–2 г/сут ЭФЛ и метформина на фоне гипокалорийной диеты способствует уменьшению выраженности стеатоза, воспаления в печени, активности АСТ и АЛТ, нормализации липидного спектра [32–34].

В российском рандомизированном проспективном слепом клиническом исследовании наблюдались 215 больных НАСГ и СД 2 с неосложненным течением, контролируемым диетой и приемом метформина. Отмечены достоверное снижение активности АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес терапии ЭФЛ. В группе длительного исследования (7 лет) выявлялось замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей Фибромакста [35].

В другом отечественном исследовании применяли комбинацию гипокалорийной диеты, фосфатидилхолина в дозе 300 мг 4 раза в день и метформина в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 60 дней для лечения пациентов с НАСГ. Был получен отчетливый эффект, выраженный в снижении уровня АЛТ и нормализации показателей липидного обмена [36].

Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование оценки практики назначения ЭФЛ, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и длительности приема до 12 нед [37].

Однако ЭФЛ являются нестойкой субстанцией, которая разрушается под воздействием кислорода и влаги воздуха, соответственно, следует согласиться с мнением, что не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации с увеличением уровня пероксидов липидов, являющихся активными оксидантами, и, следовательно, усилением оксидативного стресса [25, 38]. Необходимо отметить, что повреждение мембраны гепатоцитов развивается при любом печеночном повреждении, однако реализуется оно через сложные механизмы – путем взаимодействия с циркулирующими иммунными комплексами, аутоантителами, поражений гепатоцитов на уровне клеточных орга-

нелл, нарушений циркуляции транспортных белков и т.д. Именно поэтому часто невозможно достичь стабилизации морфологического и функционального состояния печени, только укрепляя мембраны гепатоцитов за счет поставки извне избытка ФЛ, которые, как было показано, сами подвержены пероксидации [25, 27, 38, 39].

Соответственно, актуальным явилось совершенствование сочетания ЭФЛ с другими активными веществами посредством предложения инновационных решений. Эффективным решением данной проблемы стало создание отечественного комбинированного гепатопротектора биологически активной добавки (БАД) Гепагард Актив® (евразийский патент №019268 от 28.02.2014), 1 капсула которого содержит 222 мг ЭФЛ, 93 мг L-карнитина и 1,25 мг токоферола ацетата (ви-

тамин Е). Все эти биологически активные вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие. Ранее мы описывали свойства ЭФЛ, далее мы остановимся на механизмах действия двух других компонентов гепатопротектора и путях их синергизма.

L-карнитин (левокарнитин) является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности кофермента А, а также играет важную роль в энергетическом обмене, осуществляя перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их окисления, и тем самым снижает накопление жира в тканях. Затем молекула L-карнитина захватывает про-

дукты разложения жирных кислот и выводит их из митохондрий, оказывая детоксицирующее действие, что позволяет митохондриям продолжать выработку энергии с максимальной эффективностью. L-карнитин оказывает анаболическое действие, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул, способствует проникновению через мембраны митохондрий и последующему расщеплению длинноцепочечных жирных кислот (например, пальмитиновой) с образованием ацетилкофремент-А. Карнитин является основным питательным веществом, увеличивающим способность организма к метаболизации жира, способствует повышению выносливости при физических и умственных нагрузках, что связано с участием L-карнитина в метаболизме ФЛ за счет поддержания оптимального их соотношения, в том числе присутствия ЭФЛ в составе препарата, что обеспечивает их синергизм. L-карнитин увеличивает запасы гликогена в печени и мышцах, способствует более экономному его использованию; оказывает нейротрофическое действие, тормозит развитие апоптоза, ограничивает зону поражения и восстанавливает структуру нервной ткани. Карнитин содействует снижению уровня триглицеридов (ТГ), общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови [40–45].

Токоферолы усиливают антиоксидантные свойства ФЛ, препятствуют перекисидации ЭФЛ, увеличивая их стойкость к оксидативному влиянию [46]. Соответственно, исходя из патогенетических особенностей развития НАЖБП, в большинстве рекомендаций постулируется, что антиоксиданты являются неотъемлемым компонентом лечения данной патологии. В двух клинических исследованиях назначение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут больным с верифицированным по данным биопсии НАСГ в течение 24 нед и 6 мес соответственно способствовало достоверному снижению активности АСТ и АЛТ, уменьшению выраженности стеатоза и некровоспалительной активности [47, 48].

Результаты двух представительных исследований, включивших 213 взрослых (PIVENS) и 155 детей (TONIC) с НАЖБП, продемонстрировавшие, что применение витамина Е в дозе 300–800 мг/сут в течение 12 мес способствует уменьшению выраженности стеатоза, воспаления и фиброза печени [49–51], позволили рекомендовать витамин Е в дозе 800 МЕ в день пациентам с НАСГ в качестве терапии 1-й линии.

Необходимо отметить еще один механизм действия средства Гепатард Актив®. Известно, что разные нарушения функционального состояния печени способствуют развитию билиарной недостаточности, это неизбежно приводит к снижению бактерицидности содержимого двенадцатиперстной кишки с развитием синдрома избыточного бактериального роста и контаминацией патогенной и условно патогенной флорой с развитием эндотоксемии. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к снижению содержания и активности кишечных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания, развитию воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника и нарушению кровотока, в результате чего нарушается барьерная функция кишечника. Повреждение кишечного слизистого барьера приводит к транслокации эндотоксина из кишечника в ближайшие лимфатические узлы и кровотока, что способствует развитию эндогенной интоксикации. При поступлении токсических соединений даже незначительная дисфункция печени приводит к нарушению ее детоксикационной функции, вследствие чего часть из них может попадать непосредственно в кровь. Поступление в печень бактериальных липополисахаридов способствует активации клеток Купфера с избыточной продукцией провоспалительных гепатотоксических цитокинов – интерлей-

кина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , хемокинов. Под влиянием цитокинов происходит нарушение процессов окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий с последующим нарастанием количества реактивных форм кислорода в митохондриях. Реактивные формы кислорода индуцируют перекисное окисление липидов клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, способствуя развитию воспалительной клеточной инфильтрации [52–54]. Соответственно, патология печени и нарушения микробиоты кишечника связаны между собой по типу «порочного круга», разорвать который может уменьшение билиарной дисфункции за счет нормализации морфофункционального состояния печени. Данный эффект выявлен при использовании гепатопротектора Гепатард Актив®, что подтверждено патентом «Способ лечения больных дисбактериозом кишечника» RU 2 571 495 С1 от 23.09.2014.

Эффективность и безопасность применения гепатопротектора у больных НАЖБП отмечена рядом исследований.

В исследовании, проведенном Л.А.Звенигородской в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, 25 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с НАЖБП получали БАД Гепатард Актив® курсом в течение 3 мес. К концу курсового приема наблюдались отчетливая тенденция к нормализации показателей липидограммы, статистически значимое снижение уровня ОХС и ЛПНП, липопротеидов очень низкой плотности, ТГ и коэффициента атерогенности, уровня АЛТ, АСТ и ГГТП [45].

В рандомизированном клиническом исследовании на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России приняли участие 58 пациенток с ожирением 1-й степени, т.е. находящихся в группе риска по развитию НАЖБП, и были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. В обеих группах были рекомендованы низкокалорийная диета с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов и увеличение двигательной активности. Кроме того, больные основной группы получали Гепатард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. Продолжительность наблюдения составила 60 дней. К окончанию наблюдения в основной группе отмечено более выраженное снижение окружности талии, индекса массы тела. Показатели биомедицинского исследования выявили, что у пациенток основной группы статистически достоверно снизились процент жировой ткани и уровень висцерального жира, в то время как в группе сравнения отмечалась лишь недостоверная тенденция к изменению данных показателей. Кроме того, в основной группе отмечены достоверное снижение уровня ОХС, ЛПНП и ТГ, повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение уровня лептина и иммунореактивного инсулина. В то же время в группе сравнения данные показатели не претерпели существенных изменений [55].

Как известно, на фоне НАЖБП при метаболическом синдроме инсулинорезистентность способствует развитию гиперсимпатикотонии, которая оказывает тормозящее влияние на сократительную функцию желчного пузыря, способствует гипертонусу сфинктера Одди, результатом которых является формирование билиарного сладжа. Следовательно, между этими состояниями гепатобилиарной системы имеется тесная связь. В соответствии с этим целью рандомизированного клинического исследования было изучение эффективности использования гепатопротектора Гепатард Актив® у данных пациентов.

На основании данных трансабдоминальной ультрасонографии в основной группе к окончанию наблюдения отмечены регрессия признаков жировой инфильтрации печени, нормализация сократительной способности желчного



пузыря, в контрольной группе данные признаки существенно не изменились. Билиарный сладж не регистрировался в основной группе у 84,6% испытуемых, в то время как в контрольной группе он сохранялся у 90,9% лиц [56].

В другом исследовании на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России 44 испытуемых с диагнозом НАЖБП рандомизированы на 2 группы, основную и контрольную. Обе группы наблюдались амбулаторно. Всем больным были даны диетические рекомендации, кроме того, пациенты основной группы принимали Гепатгард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. Срок наблюдения составил 3 мес. К окончанию наблюдения в основной группе отмечено существенное снижение уровней ОХС, ЛПНП, ТГ, повышение содержания ЛПВП. В контрольной группе подобные показатели существенной динамики не претерпели. В основной группе, по данным Фибромакс-теста, отмечено уменьшение степени активности процесса, стеатоза, фиброза, метаболических нарушений. В данной группе отмечена нормализация микробиоценоза кишечника.

В процессе наблюдения и по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования ни в одном из описанных наблюдений серьезных нежелательных явлений у больных, получавших БАД Гепатгард Актив®, зарегистрировано не было.

## Заключение

На основании изложенного можно сделать вывод, что использование нового трехкомпонентного гепатопротектора БАД Гепатгард Актив® является перспективным методом профилактики НАЖБП и применения его в качестве дополнения к основной терапии. Эффект от курсового применения БАД Гепатгард Актив® проявляется в синергичном действии его компонентов, что влечет за собой уменьшение выраженности стеатоза. Кроме того, БАД Гепатгард Актив® способствует нормализации массы тела, липидного профиля, имеет запатентованное пребиотическое действие, снижает инсулинорезистентность, что является механизмами воздействия не только на проявления НАЖБП, но и других компонентов метаболического синдрома. БАД Гепатгард Актив® показал хорошую переносимость. Все эти эффекты позволяют рекомендовать данный гепатопротектор для использования в практике внутренних болезней.

## Литература/References

- Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2011; 2: 50–7. / Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A. Sovremennyy vzglad na perspektivy terapii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 2: 50–7. [in Russian]
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта». Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 3–9. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni v praktike vracha «pervogo kontakta». Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012; 1: 3–9. [in Russian]
- Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Фарматека. 2016; 2: 63–8. / Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennoe sostoianie problemy. Farmateka. 2016; 2: 63–8. [in Russian]
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis 2010; 28: 155–61.
- Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009; 13 (4): 511–31.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274–85.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593–608.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing

- ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140: 124–31.
- Sanyal AJ. AGA technical review on non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123 (5): 1705–25.
- Бувверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста. Рос. мед. вести. 2014; XIX (3): 28–36. / Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u bol'nykh s aterogennoi displipidemie: terapevticheskie vozmozhnosti vracha-internista. Ros. med. vesti. 2014; XIX (3): 28–36. [in Russian]
- Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221–31.
- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ 2005; 172 (7): 899–905.
- Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F et al. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012; 18 (8): 727–35.
- Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Бельева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2015; 37: 24–33. / Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Believa E.L. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: sovremennyy vzglad na problemu. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 37: 24–33. [in Russian]
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М., 2006; с. 288–91. / Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Nealkogol'nyi steatogepatit. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevaniy organov pishchevarenii. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoi. M., 2006; с. 288–91. [in Russian]
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). Врач. 2010; 9: 2–6. / Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u vzroslogo gorodskogo naseleniia Rossii (rasprostranennost' i faktory riska). Vrach. 2010; 9: 2–6. [in Russian]
- Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В. и др. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. Фарматека. 2011; 12: 12–5. / Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V. i dr. Rasprostranennost', patogenez i printsipy lecheniia nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Farmateka. 2011; 12: 12–5. [in Russian]
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования – наблюдения DIREG L01903). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 4: 32–8. / Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (Rezultaty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia – nabliudeniia DIREG L01903). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 4: 32–8. [in Russian]
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М., 2015. / Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Pod red. V.T.Ivashkina. M., 2015. [in Russian]
- Пальцев А.И., Шараров И.В., Горбунова Е.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2009; 8: 19–25. / Pal'tsev A.I., Sharapov I.V., Gorbunova E.N. i dr. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: vozzrastnye osobennosti, novoe v patogeneticheskoi terapii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2009; 8: 19–25. [in Russian]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998; 114: 842–5.
- Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52 (5): 1836–46.
- Gundermann K-J, Kreutzfeldt Ch, Schumacher R. Дилинолеилфосфатидилхоллин – основной ингредиент Эссенциале. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 8–6. / Gundermann K-J, Kreutzfeldt Ch, Schumacher R. Dilinoleoilfosfatidilkhollin – osnovnoi ingredient Essentsiale. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 8–6. [in Russian]
- Маев И.В., Выючнова Е.С., Бабина С.М. Применение фосфоглива в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Рос. мед. вести. 2009; 14 (4): 20–8. / Maev I.V., V'uchnova E.S., Babina S.M. Primenenie fosfogliiva v lechenii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. Ros. med. vesti. 2009; 14 (4): 20–8. [in Russian]
- Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. / Okovityi S.V., Bezborodkina N.N., Uleichik S.G., Shulenin S.N. Gepatoprotektory. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Рос. мед. вести. 2010; 2:

- 72–8. / Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni kak komponent metabolicheskogo sindroma. Ros. med. vesti. 2010; 2: 72–8. [in Russian]
27. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheriavii Yu.A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
28. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Lekarstvennyye porazheniia pečeni: ucheb. posobie dlia vrachei. M.: Forte Print, 2012. [in Russian]
29. Della Corte C, Alisi A, Iorio R et al. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 1901–11.
30. Gonciarz W et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on “essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Digest* 1988; 17 (1): 61–5.
31. Ohbayashi H. Twelve-month chronic administration of polyenylphosphatidylcholine (EPL) for improving hepatic function of fatty liver patients. *Prog Med* 2004; 24: 1751–6.
32. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerate its regression. *J Hepatol* 1996; 24: 604–13.
33. Sun C et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Focus* 2008; 23 (17): 1272–3. Article No.: 1004-583X (2008) 17-1272-02
34. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q* 2000; 15: 277–8. Article No.: 100820341 (2000) 04-20277202.
35. Sas E, Grinevich V, Efimov O et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol* 2013; 58: S549 (EASL).
36. Tsukanov VV, Tonkikh JL, Bronnicova EP. Increase of phosphatidylcholine in blood serum was associated with clinical dynamics in patients with NASH as a result of treatment with polyunsaturated phosphatidylcholine and metformin. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl.): S347.
37. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. и др. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015; 1: 9–17. / Sas E.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. i dr. Charakteristika patsientov, polucha-iushchikh lechenie essentsial'nymi fosfolipidami v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 9–17. [in Russian]
38. 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. Lekarstvennyye porazheniia pečeni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. FGU «NMKhTs im. N.I.Pirogova». M., 2010. [in Russian]
39. Казюлин А.Н., Бабина С.М. Использование препаратов, произведенных по новым технологиям, в лечении неалкогольного стеатогепатита. *Фарматека*. 2014; 14 (287): 47–52. / Kazyulin A.N., Babina S.M. Ispol'zovanie preparatov, proizvedennykh po novym tekhnologiim, v lechenii nealkogol'nogo steatogepatita. *Farmateka*. 2014; 14 (287): 47–52. [in Russian]
40. Ефимова Е.В., Гуськова Т.А., Копелевич В.М., Гунар В.И. Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение (обзор). *Химико-фармацевтический журн.* 2002; 36 (3): 3–7. / Efimova E.V., Gus'kova T.A., Kopelevich V.M., Gunar V.I. Atsetil-L-karnitin: biologicheskie svoistva i klinicheskoe primenenie... (obzor). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurn.* 2002; 36 (3): 3–7. [in Russian]
41. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению. *Укр. био-хим. журн.* 2005; 77 (4): 30–50. / Kopelevich V.M. Vitaminopodobnye soedineniia L-karnitin i atsetil-L-karnitin: ot biokhimi-cheskikh issledovaniy k meditsinskomu primeneniiu. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2005; 77 (4): 30–50. [in Russian]
42. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению. *Сучасна гастроентерологія*. 2012; 2 (64): 114–20. / Gubergrits N.B., Golubova O.A., Lukashevich G.M. L-karnitin: ot biokhimi-cheskikh svoistv k klinicheskomu primeneniiu. *Suchasna gastroenterologiya*. 2012; 2 (64): 114–20. [in Russian]
43. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П. Почему нужно лечить неалкогольную жировую болезнь печени? *Мед. совет*. 2013; 10: 89–93. / Pakhomova I.G., Uspenskii Yu.P. Pochemu nuzhno lechit' nealkogol'nuu zhirovuiu bolezni' pečeni? *Med. sovet*. 2013; 10: 89–93. [in Russian]
44. Антоненко О.М. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в амбулаторной практике. *Мед. совет*. 2013; 1: 38–44. / Antonenko O.M. Lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni v ambulatornoi praktike. *Med. sovet*. 2013; 1: 38–44. [in Russian]
45. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 2: 14–21. / Zvenigorodskaya L.A. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni: evoliutsiia predstavlenii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 2: 14–21. [in Russian]
46. Маев И.В., Казюлин А.Н., Белый П.А. Витамины. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Maev I.V., Kazyulin A.N., Belyi P.A. Vitaminy. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
47. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med* 2007; 37 (4): 229–35.
48. Yakaryilmaz F, Guliter S, Ozenirler S et al. Vitamin E treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A six-month, open-label study of sixteen patients. *Curr Ther Res Exp* 2004; 65 (3): 266–77.
49. Athinarayanan S, Wei R, Zhang M et al. Genetic Polymorphism of Cytochrome P450 4F2, Vitamin E Level and Histological Response in Adults and Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Participated in PIVENS and TONIC Clinical Trials. *PLoS One* 2014; 9 (4): e95366.
50. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15 (6): 641–8.
51. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (2): 10. 1111/apt. 12352.
52. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоза и неалкогольный стеатогепатит. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004; 3: 20–7. / Bogomolov P.O., Shul'pekova Yu.O. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni: steatoza i nealkogol'nyi steatogepatit. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2004; 3: 20–7. [in Russian]
53. Cesaro C, Tiso A, Del Prete A. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (6): 431–8.
54. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. *Поликлиника*. 2014; Спецвып. 1: 18–21. / Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. Rol' endotoksemii v patogeneze nealkogol'nogo steatogepatita. *Poliklinika*. 2014; Spetsvyp. 1: 18–21. [in Russian]
55. Несина И.А., Люткевич А.А. Гепгард Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 16: 6–10. / Nesina I.A., Liutkevich A.A. Gepagard Aktiv: otsenka effektivnosti v grupe riska po razvitiuu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 16: 6–10. [in Russian]
56. Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. *Учебно-методические рекомендации*. СПб., 2016. / Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni: novye vozmozhnosti terapii. *Uchebno-metodicheskie rekomendatsii*. SPb., 2016. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Шестаков Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бабина Светлана Михайловна – врач гастроэнтерологического отделения НКЦ ОАО РЖД

# Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования)

И.В.Маев, А.А.Самсонов✉, А.В.Яшина, Д.Н.Андреев, В.А.Шестаков, С.А.Караулов

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

Приведены результаты сравнительного неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата Колофорт в лечении синдрома раздраженного кишечника в сравнении с препаратом тримебутина.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, Колофорт, тримебутин.

✉aleksey.samsonov@gmail.com

**Для цитирования:** И.В.Маев, Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 19–26.

## Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study)

I.V.Maev, A.A.Samsonov✉, A.V.Yashina, D.N.Andreev, V.A.Shestakov, S.A.Karaulov

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

The results of the comparative non-interventional observational study held to evaluate the efficacy and safety of Kolofort in the treatment of irritable bowel syndrome in comparison with trimebutine are given below.

**Key words:** irritable bowel syndrome, Kolofort, trimebutine.

✉aleksey.samsonov@gmail.com

**For citation:** I.V.Maev, Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 19–26.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее распространенная и изученная патология среди функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), затрагивающая до 25% популяции [1]. Доля пациентов с СРК, обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, составляет 12% и на сегодняшний день является самой большой подгруппой больных в гастроэнтерологических клиниках [2]. Одна из причин пристального внимания к проблеме СРК – несоответствие тяжести состояния пациента и благоприятного прогноза течения заболевания предьявляемым жалобам и субъективной тяжести симптоматики, существенно снижающим качество жизни пациентов и их трудоспособность [3].

Согласно недавно опубликованным Римским критериям IV пересмотра, СРК определяется как функциональное расстройство, при котором периодические боли в животе наблюдаются в среднем по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес и связаны с 2 или более критериями:

- 1) дефекацией;
- 2) изменением частоты стула;
- 3) изменением формы стула на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес.

Римские критерии IV не противоречат Римским критериям III, но исключают термин «дискомфорт» и еще более уточняют временные рамки наличия симптомов [4].

Клинические проявления СРК характеризуются наличием болевого синдрома, что отличает СРК от других функциональных расстройств, и нарушением стула разного характера – запор, диарея и их сочетание.

В зависимости от типа стула выделяют 4 вида (типа) СРК – с преобладанием запоров (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д), смешанный (СРК-С) и неспецифический (СРК-Н). Однако в практике часто наблюдается гетерогенность симптомов и «перемещение» одного и того же пациента из одного вида СРК в другой [4].

СРК – всегда диагноз исключения, что означает не только четкое соблюдение Римских критериев IV, но и необходимость тщательного обследования пациента для исключения органической патологии кишечника. В помощь этому существуют так называемые «симптомы тревоги»: дебют симптомов в пожилом возрасте, снижение уровня гемоглобина и железа в крови, лейкоцитоз, повышение СОЭ, гематоchezия, ночная симптоматика, потеря массы тела, семейный анамнез органического заболевания кишечника.

СРК – полиэтиологичное заболевание. Несмотря на широкую распространенность СРК, его этиопатогенез до конца не расшифрован [5, 6]. В связи с этим отсутствует и единая схема терапии заболевания, обеспечивающая эффективный контроль над ним.

К факторам, вызывающим или провоцирующим развитие симптомов, относят феномен висцеральной гиперчувствительности, перенесенную острую кишечную инфекцию или не связанное с ней нарушение микрофлоры кишечника, наследственную предрасположенность, средовые факторы и стрессовые воздействия [5, 6]. Также к факторам риска СРК относят молодой возраст и женский пол [3]. Данные компоненты этиопатогенеза СРК отдельно или в совокупности ведут к нарушению по оси «мозг–кишечник» – регуляции между центральной нервной системой (ЦНС) и энтеральной нервной системой (ЭНС) [7]. Ключевая задача последней – регуляция основных функций кишечника, в частности ритмической моторной активности тонкой и толстой кишки. В настоящее время большое значение в патогенезе уделяется процессам воспаления в кишечнике, дисбалансу иммунных процессов в кишечнике [8, 9]. В частности, установлена роль мастоцитов, энтероэндокринных клеток в кишечнике и дисбаланса ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гистамин, серотонин, интерлейкины (ИЛ-1 $\beta$ , 6, 10), что проявляется персистирующим субклиническим воспалением [10]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые тучными клетками (гистамин, протеазы и серотонин) и Т-клет-



ками (цитокины), влияют на ЭНС и ЦНС, активность гладкомышечных клеток кишечника, что, в свою очередь, приводит к усугублению изменений кишечного транзита и боли в животе. Также известно, что серотониновые 5-HT-рецепторы в кишечнике играют важную роль в регуляции моторики и болевой чувствительности. И показанное при СРК увеличение количества серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток – еще один важный фактор формирования клинических симптомов [6].

Терапия пациентов с СРК является трудной задачей, несмотря на обилие лекарственных препаратов. В настоящее время используются спазмолитики, слабительные средства, препараты для купирования диареи, ветрогонные, комбинированные препараты, про- и пребиотики, антибиотики, антидепрессанты и нейрорептикти [11, 12]. Эффективность препаратов указанных групп показана во множестве клинических исследований с разным уровнем доказательности. Тем не менее до настоящего времени не существует универсальной схемы терапии СРК, которая одинаково хорошо подходила бы ко всем его типам. Гетерогенность клинических проявлений, «перемещение» пациентов из одного типа в другой обуславливают необходимость приема нескольких препаратов, что существенно снижает приверженность пациентов лечению, эффективность терапии и, следовательно, качество жизни [13, 14]. В связи с этим представляется важным поиск и применение препаратов для лечения СРК, не только обладающих симптоматическим действием, но и влияющих на его патогенетические механизмы, что позволило бы обеспечить высокую терапевтическую эффективность вне зависимости от типа СРК.

Недавно в арсенале врача появился новый отечественный комбинированный лекарственный препарат для лечения СРК – Колофорт, созданный на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100, ФНО- $\alpha$  и гистамину, прошедших технологическую обработку в процессе производства. В результате в состав Колофорта входят релиз-активные антитела, которые оказывают воздействие на молекулы-мишени – не блокируют, а модифицируют активность белка S-100, рецепторов к гистамину и ФНО- $\alpha$ . Сочетание трех активных компонентов позволяет осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза функциональных нарушений кишечника и, в частности, СРК [15].

Полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований данные о влиянии Колофорта на функциональное состояние ЖКТ показали, что благодаря нормализующему действию на его моторику, противовоспалительному и успокаивающему эффектам препарат обладает достоверной терапевтической эффективностью при СРК. Колофорт уменьшает боль и висцеральную гиперчувствительность, нормализует паттерн стула, улучшает качество жизни пациентов, положительно влияет на эмоциональные нарушения [16, 17].

Наиболее часто при СРК для купирования болевого синдрома используются спазмолитики. Их применение терапевтически оправдано как в отношении боли в животе, поскольку одна из ее причин – аномальное сокращение гладких мышц в ЖКТ, так и спазма как причины нарушенного кишечного транзита. Широко применяемый спазмолитик при СРК – синтетический холиноблокатор тримебутин (торговое название Тримедат), относящийся к эфирам с третичной аминогруппой и фармакодинамически оказывающий агонистическое действие на энцефалиновую систему кишечника – периферические опиатные рецепторы. Согласно данным официальной инструкции по применению, тримебутин регулирует моторику ЖКТ без влияния на ЦНС, восстанавливая нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника [18]. Нормализуя висцеральную чувствительность, он обеспечивает анальгети-

ческий эффект при абдоминальном болевом синдроме. Клинические исследования и лечебная практика демонстрируют успешное применение тримебутина в лечении пациентов с СРК [19].

С учетом изложенного представляется интересным клиническое изучение сравнительной эффективности и безопасности терапии СРК препаратами Колофорт и Тримедат в рутинной практике.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Колофорт в терапии СРК в сравнении с Тримедатом.

Неинтервенционное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проводилось с октября 2014 г. по июнь 2016 г. на базе клиники кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с установленным диагнозом СРК всех подтипов, который соответствовал Римским критериям III (2006 г.), согласно которым СРК – функциональное расстройство, при котором боль или дискомфорт в животе уменьшается после дефекации, связаны с изменением частоты и консистенции стула, возникают не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес [20].

Поскольку исследование носило неинтервенционный характер, до включения в исследование лечащим врачом была назначена терапия препаратом Колофорт или Тримедат. В зависимости от этого пациенты были распределены в одну из двух групп – 1-я группа (основная, группа Колофорта) и 2-я группа (сравнения, группа Тримедата). Колофорт был назначен врачом по схеме: первые 2 нед приема 2 таблетки 3 раза в сутки, начиная с 15-го дня – по 2 таблетки 2 раза в сутки. Тримедат был назначен по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в день. Длительность лечения – 12 нед.

Помимо объективного обследования в данном исследовании для оценки клинической динамики симптомов СРК использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ) при СРК, Бристольская шкала формы стула, расчет суммарного индекса висцеральной чувствительности по шкале VSI (Visceral Sensitivity Index) и опросник для оценки качества жизни при СРК (IBS-QoL).

После подписания пациентом информированного согласия на визите 1 подтверждалась возможность его участия в исследовании в соответствии с критериями включения/невключения (табл. 1). В течение последующего периода лечения (12 нед) пациенты совершали еще 4 визита в медицинский центр, в ходе которых проводились объективное обследование, тестирование по указанным опросникам и шкалам, регистрировались сопутствующая терапия (если такая применялась), а также возможные нежелательные явления.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие критерии:

- Первичные:
  1. Доли пациентов, у которых отмечается снижение выраженности боли/дискомфорта по ВАШ на 30% и более от исходного значения на визитах 3 и 5.
  2. Доли пациентов, у которых отмечается снижение выраженности боли/дискомфорта по ВАШ на 90% и более от исходного значения на визитах 3 и 5.
- Вторичные:
  1. Доля пациентов в подгруппе СРК-Д с изменением типа стула по Бристольской шкале формы стула до 5 и менее (в среднем за 1 нед).
  2. Динамика изменения типа стула по Бристольской шкале.
  3. Доля пациентов в подгруппе СРК-3, у которых число актов дефекации увеличилось в среднем на 1 раз в неделю по сравнению с исходным уровнем.



Таблица 1. Критерии включения/невключения

Критерии включения	Критерии неключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>Амбулаторные пациенты обоего пола с верифицированным диагнозом СРК согласно Римским критериям III (2006 г.)</li> <li>Возраст от 18 до 60 лет включительно</li> <li>В подгруппе:               <ul style="list-style-type: none"> <li>СРК-Д – кашицеобразный или жидкий стул составляет более 25%, а твердый стул – менее 25% всех опорожнений кишечника</li> <li>СРК-З – твердый (тип 1) или комковатый (тип 2) стул составляет более 25%, а жидкий стул – менее 25% всех опорожнений кишечника</li> <li>СРК-С – твердый и комковатый стул и жидкий стул составляют более 25% всех опорожнений кишечника</li> <li>СРК-Н – недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из трех основных вариантов СРК</li> </ul> </li> <li>Пациенты, отметившие интенсивность боли/дискомфорта в животе не менее 50 мм (50%, 5 баллов) по ВАШ до начала лечения</li> <li>Назначенные лечащим врачом для терапии СРК Колофортом или Тримедатом до включения пациента в исследование</li> <li>Подписанная форма информированного согласия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дебют симптомов СРК после 50 лет</li> <li>Острый коронарный синдром в течение 3 мес до включения в исследование</li> <li>Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес до включения в исследование</li> <li>Онкологические заболевания в настоящий момент или в течение 10 лет до скрининга</li> <li>Любые лапароскопические и лапаротомические хирургические вмешательства в анамнезе</li> <li>Прочие заболевания ЖКТ, включая целиакию, кроме СРК</li> <li>Изменение курительной привычки в течение 1 мес до начала исследования либо планируемое изменение ее в течение исследования</li> <li>Беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацепции во время исследования и в течение 1 мес после последнего приема исследуемого препарата</li> <li>Наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, включая непереносимость лактозы</li> <li>Употребление наркотиков, алкоголизм, психические заболевания пациента</li> <li>Участие в других клинических исследованиях в течение 1 мес перед включением в данное исследование</li> <li>Наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В или С или ВИЧ в анамнезе</li> <li>Заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании</li> <li>Пациенты, которым назначена следующая сопутствующая терапия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>средства, воздействующие на ЖКТ (слабительные препараты, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные средства)</li> <li>антибиотики</li> <li>нестероидные противовоспалительные препараты (разрешается применение анальгетиков для купирования болей, не связанных с СРК, но не чаще 2 приемов в неделю)</li> <li>психотропные препараты</li> <li>пробиотики</li> <li>прочие препараты, в инструкции по медицинскому применению которых указано влияние на функциональное состояние кишечника</li> </ul> </li> </ul>

4. Динамика количества актов дефекации у пациентов с СРК-З.

5. Динамика результатов оценки по ВАШ.

6. Динамика значений суммарного балла индекса висцеральной чувствительности по опроснику VSI.

7. Динамика значений суммарного балла опросника качества жизни IBS-QoL.

В процессе исследования выполнялись 5 визитов пациента к врачу: визит 1 (день 0), визит 2 (день 14±3), визит 3 (день 28±3), визит 4 (день 56±3), визит 5 (день 84±3). На каждом визите проводились объективное обследование пациента, включающее измерение массы тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, и оценка безопасности, заполнение опросников ВАШ, VSI, IBS-QoL и определение типа стула по Бристольской шкале. Кроме этого, на визите 1 пациенты подписывали форму информированного согласия, а также проводилась проверка соответствия критериям включения/невключения.

Определение критериев безопасности было связано с наличием, характером и продолжительностью нежелательных явлений, их связью с приемом препарата, выраженностью и другими характеристиками, в связи с чем проводилось заполнение соответствующей формы для оповещения отдела клинической безопасности компании-производителя.

Для обработки полученных данных использовались стандартные методы описательной статистики, включая дисперсионный анализ, метод Generalized estimating equations (GEE), расчет t-критерия Стьюдента, точного критерия Фишера, критерий  $\chi^2$ , критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (модификация критерия  $\chi^2$  для множественных сравнений), критерий Фаррингтона–Маннинга.

## Результаты исследования

В исследование были включены 149 пациентов обоего пола (53 мужчины – 35,6% и 96 женщин – 64,4%) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил 33,3±0,8 года) с СРК, диагноз которого соответствовал Римским критериям III (2006 г.).

Все рекрутированные пациенты полностью соответствовали критериям включения/невключения в исследование и завершили участие в нем через 12 нед наблюдения. В окончательный анализ эффективности и безопасности

Рис. 1. Распределение пациентов в группах сравнения по типам СРК в зависимости от преобладающих нарушений стула.



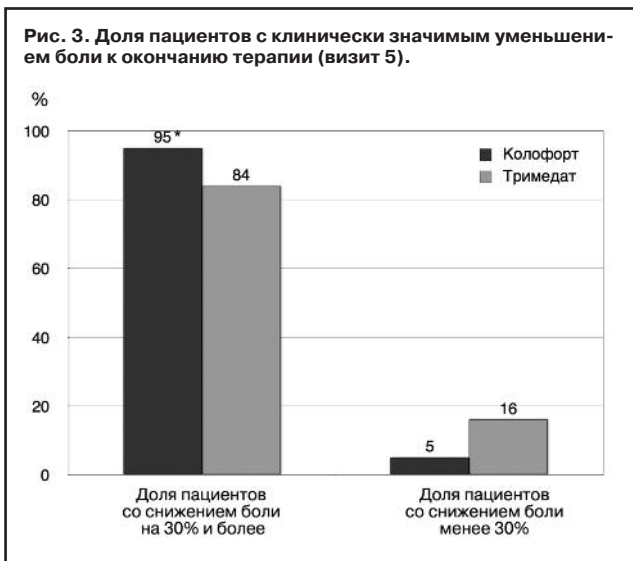
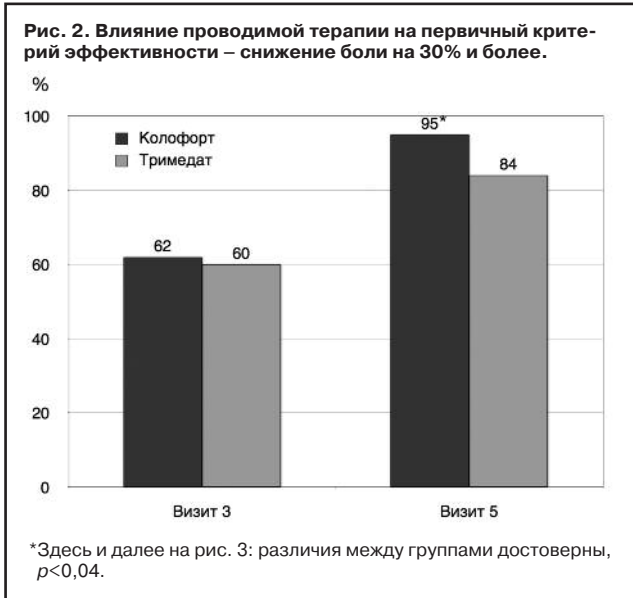
включены данные всех 149 пациентов, принимавших участие в исследовании.

В соответствии с назначенной лечащим врачом терапией пациенты были распределены в 2 группы: 74 пациента составили группу Колофорта, 75 – группу Тримедата. Возрастно-половая структура пациентов с СРК в целом и по группам представлена в табл. 2.

Соотношение мужчин и женщин среди пациентов, включенных в исследование, составило примерно 1:2, что согласуется с данными мировой литературы о примерно двукратном преобладании женщин среди лиц, страдающих СРК [3]. Средний возраст по группам был одинаков и составил 33,2±1,1 года.

Согласно классификации СРК по типам в зависимости от преобладающих нарушений стула, пациенты распределились следующим образом: в группе, принимавшей Колофортом, пациенты с СРК-Д составили 39 (53%) человек, СРК-З – 23 (31%), СРК-С и СРК-Н – по 6 (8%) в каждой подгруппе. Аналогичное распределение по субтипам СРК наблюдалось и в группе Тримедата: пациенты с СРК-Д составили 33 (44%) человека, СРК-З – 29 (39%), СРК-С – 5 (6%),

Параметры	Всего (n=149)		Тримедат (n=75)		Колофорт (n=74)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	53	35,6	25	33,3	28	37,8
Женщины	96	64,4	50	66,7	46	62,2
Средний возраст, лет	33,3±0,8		33,2±1,1		33,2±1,1	
	Данные представлены в виде среднего арифметического ± ошибка среднего (стандартное отклонение)					



СРК-Н – 8 (11%); рис. 1. В целом в сравниваемых группах отмечено доминирование пациентов с СРК-Д и СРК-З. Полученные результаты несколько противоречат эпидемиологическим данным о частоте встречаемости типов СРК с примерно равным распределением по подгруппам СРК-З, СРК-Д, СРК-С, что в данном исследовании, вероятно, связано с переходом одной формы СРК в другую у одного и того же пациента.

Таким образом, по возрастному, половому составу и исходным клиническим характеристикам исследуемые группы были сопоставимы.

### Влияние сравниваемой терапии на болевой синдром

В качестве первичных критериев в данном исследовании оценивалось влияние терапии на болевой синдром, поскольку боль при СРК – один из ключевых симптомов, традиционно рассматриваемый в качестве терапевтиче-



ской мишени в клинических исследованиях [20]. Также динамика болевого синдрома по ВАШ оценивалась в целом в качестве вторичного критерия.

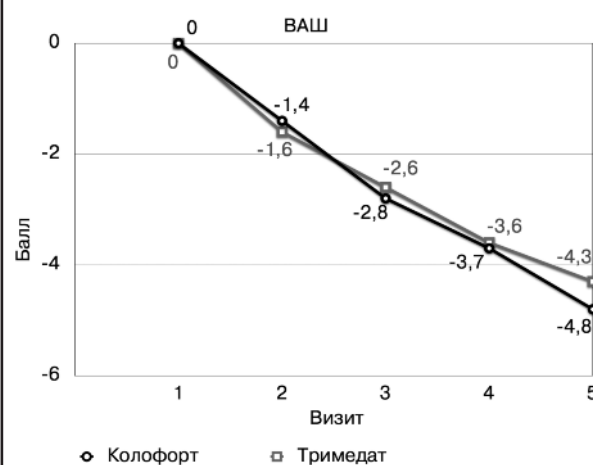
В соответствии с выбранными первичными критериями эффективности оценивалась доля пациентов со снижением выраженности боли/дискомфорта по ВАШ на 30% и более от исходного значения на визитах 3 и 5. Выбор данного значения был сделан в соответствии с существующими подходами к проведению клинических исследований при СРК – снижение боли в животе на 30% по сравнению с исходным уровнем считается клинически значимым [20].

Через 4 нед терапии, к визиту 3, доля пациентов со снижением боли по ВАШ на 30% и более была сопоставима в обеих группах: 62% пациентов в группе Колофорта и 60% – в группе Тримедата [критерий  $\chi^2$ :  $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,7867$ ; критерий Фаррингтона–Мэннинга (nonferiority test):  $z=1,53$ ;  $p=0,0633$ ]; рис. 2.

Однако к визиту 5, окончанию курса наблюдения и терапии сравниваемыми препаратами, продемонстрировано статистически значимое превосходство терапии Колофортом по сравнению с Тримедатом: уменьшение выраженности боли на 30% и более отмечено у 95% пациентов основной группы против 84% пациентов в группе сравнения [критерий  $\chi^2$ :  $\chi^2=4,4$ ;  $p=0,0368$ ; критерий Фаррингтона–Мэннинга (nonferiority test):  $z=3,7$ ;  $p=0,0001$ ]; рис. 2, 3.

При оценке доли пациентов, у которых отмечено снижение выраженности боли/дискомфорта по ВАШ на 90% и более от исходного значения на визитах 3 и 5, получены сопоставимые данные в сравниваемых группах с тенденцией к лучшим показателям в группе Колофорта, что может говорить о необходимости более длительной терапии СРК (рис. 4).

В целом под действием обоих препаратов в течение всего периода наблюдения отмечалась отчетливая сопоставимая положительная динамика в отношении купирования болевого синдрома с тенденцией к несколько большей эффективности в группе Колофорта (дисперсионный анализ: фактор «Группа»  $F_{1/145}=0,7$ ,  $p=0,4122$ ; фактор «Визит»  $F_{3/435}=2,2$ ,  $p=0,1115$ ; фактор «Группа\*Визит»  $F_{3/435}=3,7$ ,  $p=0,0229$ ; ковариата «Визит 1»  $F_{1/145}=100$ ,  $p=0,0001$ ); рис. 5.

**Рис. 5. Динамика среднего балла по ВАШ относительно исходного значения.**


Более выраженная тенденция к уменьшению болевого синдрома по ВАШ при приеме Колофорта по сравнению с Тримедатом, несмотря на сопоставимую эффективность проводимой терапии в целом, выявлена уже к визиту 3, через 4 нед терапии (табл. 3; рис. 6).

Выявленная тенденция к большей выраженности купирования боли в животе демонстрировала нарастание до конца исследования.

Таким образом, к окончанию 3-месячного курса Колофортом продемонстрировал более выраженное влияние на уменьшение болевого синдрома.

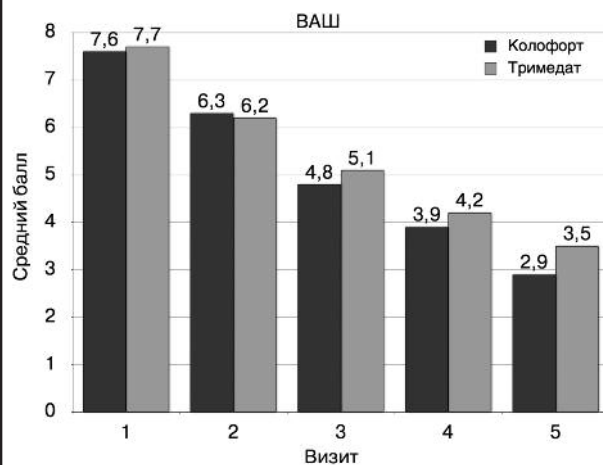
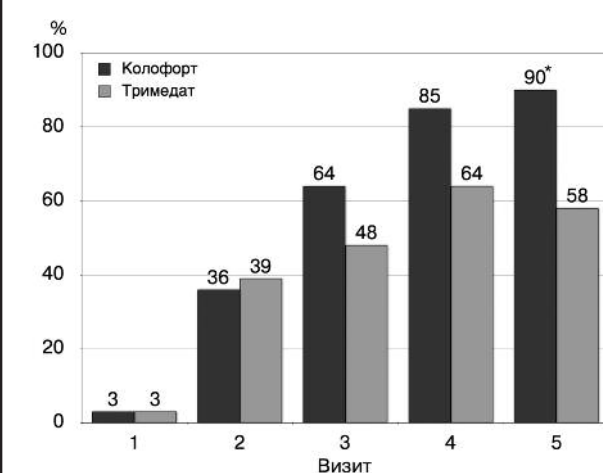
#### Влияние сравниваемой терапии на паттерн стула

При анализе динамики изменений типа стула по Бристольской шкале формы кала получены результаты, свидетельствующие о существенном превосходстве терапии Колофортом по сравнению с Тримедатом. У пациентов с СРК-Д уже через 4 нед терапии нормальный стул наблюдался у 90% пациентов, получавших Колофортом, против 58% пациентов, получавших Тримедатом (критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля:  $\chi^2=8,4$ ;  $p=0,0038$ ; для визита 5 точный критерий Фишера:  $p=0,0024$ ); рис. 7.

Таким образом, Колофортом продемонстрировал достоверно превосходящую Тримедатом эффективность во влиянии на нормализацию типа стула по Бристольской шкале у пациентов с СРК-Д. Причем эффективность Колофорта была более выраженной как по срокам, так и по стабильности изменений. Полученные результаты позволяют сделать вывод о более быстром и стабильном действии Колофорта в отношении нормализации типа стула у пациентов с СРК-Д по сравнению с Тримедатом. Различия в динамике влияния исследуемых препаратов на нормализацию типа стула при СРК-Д, вероятно, связаны с особенностями механизма действия препаратов и подтверждают регуляторное, патогенетическое действие Колофорта [13, 21].

Оценка динамики типа стула по Бристольской шкале у пациентов с СРК-3 также продемонстрировала статистически значимое преимущество Колофорта по сравнению с Тримедатом (критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля:  $\chi^2=29,1$ ;  $p=0,0001$ ).

Оба препарата продемонстрировали положительную динамику, но уже через 4 нед терапии доля пациентов с

**Рис. 6. Влияние исследуемой терапии на боль при СРК по данным ВАШ.**

**Рис. 7. Влияние сравниваемой терапии на нормализацию типа стула у пациентов с СРК-Д.**


\*Различия между группами на визите 5 достоверны,  $p=0,0024$ .

нормальным типом стула в группе Колофорта была более чем в 4 раза больше, чем в группе сравнения. А к концу наблюдения нормальный тип стула отмечен у всех пациентов группы Колофорта, тогда как данный параметр на фоне терапии Тримедатом был на 1/4 меньше и достиг значения лишь в 76% (точный критерий Фишера: визит 3 –  $p=0,0001$ , визит 5 –  $p=0,0135$ ); рис. 8.

Стоит отметить, что, несмотря на одинаковую долю пациентов с типом стула 1, 2 (87%) на визите 1 и 2 в группе Колофорта, выраженность запора между двумя визитами в течение 2 нед терапии существенно уменьшилась. Так, к визиту 2 по сравнению с визитом 1 доля пациентов с типом стула 2 увеличилась более чем в 2 раза, а доля пациентов с типом стула 1 уменьшилась в 5,5 раза. В дальнейшем к визиту 3 доля пациентов с нормальным типом стула увеличилась в 7 раз, продемонстрировав нормализацию стула у 100% пациентов с СРК-3 через 3 мес (рис. 9).

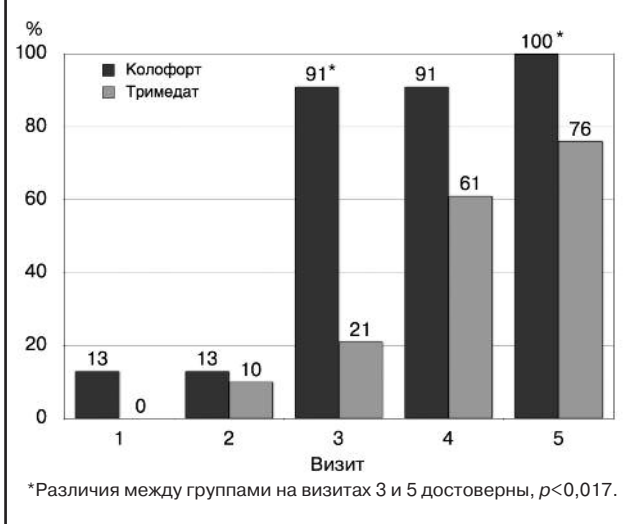
Полученные результаты позволяют сделать вывод о достоверном превосходстве Колофорта по сравнению с Тримедатом в отношении нормализации типа стула у пациен-

**Таблица 3. Динамика среднего балла по ВАШ**

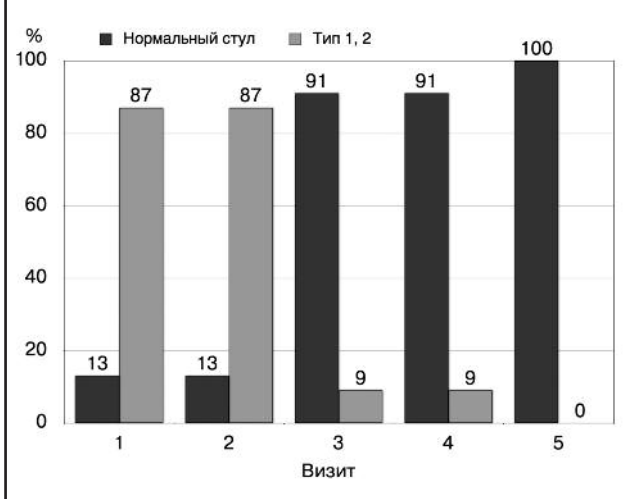
Группа	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Колофортом	7,6±1,6	6,3±2,0	4,8±2,2	3,9±2,1	2,9±2,0
Тримедатом	7,7±1,5	6,2±1,9	5,1±1,7	4,2±1,9	3,5±2,1

Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение

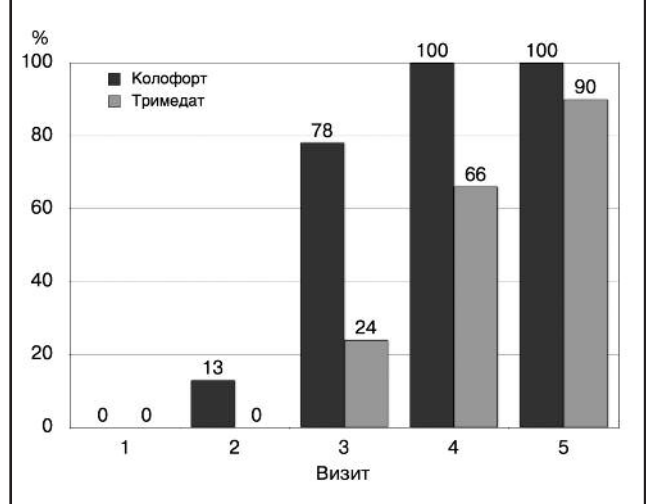
**Рис. 8. Влияние сравниваемой терапии на нормализацию типа стула у пациентов с СРК-3.**



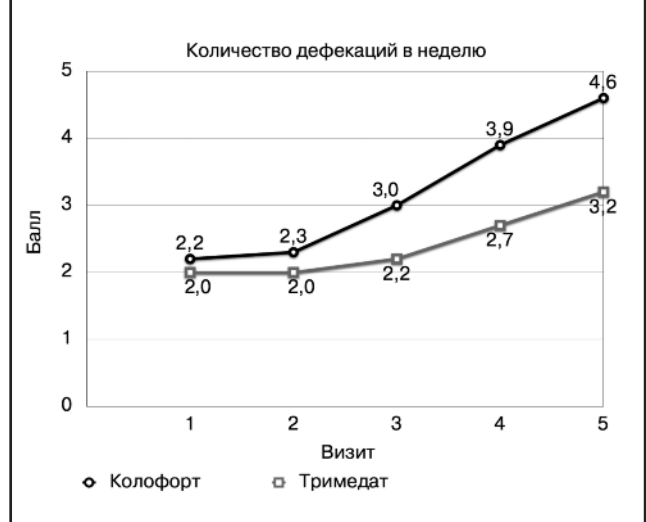
**Рис. 9. Динамика доли пациентов в подгруппе СРК-3 с нормализацией типа стула по Бристольской шкале формы кала на фоне терапии Колофортом.**



**Рис. 10. Доли пациентов с увеличением количества актов дефекации в среднем на 1 по сравнению с исходным на фоне сравниваемой терапии.**



**Рис. 11. Динамика количества актов дефекации у пациентов с СРК-3 на фоне сравниваемой терапии.**



тов с СРК-3. Превосходство заключалось в более быстром наступлении эффекта и большей его выраженности. Очевидно, выявленные различия в терапевтической эффективности связаны с особенностями действия Колофорта – его регуляторным влиянием как на центральные, так и на периферические звенья патогенеза заболевания [15–17].

При оценке динамики частоты дефекаций в подгруппе СРК-3 определялась доля пациентов, у которых число актов дефекации увеличилось в среднем на 1 раз в неделю по сравнению с исходным уровнем. Было установлено, что результаты, полученные в группе Колофорта, значительно превосходят таковые в группе Тримедата, начиная уже с визита 2, 3-й недели терапии, достигнув максимума к 8-й неделе (метод Generalized estimating equations – GEE):  $Z=4,8$ ;  $p=0,0001$ ; рис. 10.

В группе Тримедата увеличение частоты стула произошло значительно медленнее, начавшись только с визита 3, через 4 нед лечения. На визите 4 улучшения по данному критерию достигли на 1/3 меньше пациентов, чем в группе Колофорта, а к окончанию исследования – 90% пациентов,

тогда как в группе Колофорта уже на визите 4 отмечалась его нормализация у 100% пациентов.

Средняя динамика количества актов дефекации у пациентов с СРК-3 также свидетельствовала в пользу большей эффективности Колофорта, достигнув к окончанию наблюдения в среднем  $4,6 \pm 0,9$  раза в неделю против  $3,2 \pm 0,6$  раза в неделю в группе сравнения. Под действием Колофорта улучшение отмечалось уже с визита 2, тогда как на фоне приема Тримедата первые результаты получены на 4 нед позже, к визиту 3 (рис. 11).

Данные, полученные при оценке влияния сравниваемой терапии на паттерн стула, позволяют сделать вывод о достоверно более быстром наступлении эффекта Колофорта, его большей выраженности и стабильности по сравнению с Тримедатом у пациентов с СРК.

#### Влияние сравниваемой терапии на висцеральную гиперчувствительность

В ходе данного исследования проводилась оценка влияния проводимой терапии на первичный патофизиоло-

**Таблица 4. Динамика значений суммарного балла шкалы VSI**

Группа	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Колофорт	40,1±17,1	47,0±15,6	54,8±16,1	63,4±13,0	73,2±13,7
Тримедат	40,4±17,8	46,9±15,5	51,9±15,1	60,3±12,8	69,3±13,1

Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение



Рис. 12. Изменение суммарного балла VSI относительно исходного значения на фоне сравниваемой терапии.



логический механизм СРК, который обуславливает возникновение и интенсивность боли, выраженность моторных расстройств – висцеральную гиперчувствительность.

При анализе динамики значений данного критерия эффективности по шкале VSI в ходе исследования установлена статистически значимая тенденция к превосходству терапии Колофортом по сравнению с Тримедатом согласно результатам дисперсионного анализа (фактор «Группа»  $F1/146=4,3, p=0,0411$ ; фактор «Визит»  $F3/438=306, p=0,0001$ ;

фактор «Группа\*Визит»  $F3/438=2,8, p=0,0725$ ; ковариата «Визит 1»  $F1/146=263, p=0,0001$ ); табл. 4.

Несмотря на очевидно прослеживаемую в течение всего периода наблюдения тенденцию к преимуществу Колофорта по сравнению с Тримедатом, оценка изменений суммарного балла VSI относительно исходного значения на фоне сравниваемой терапии в целом свидетельствует о сопоставимой эффективности сравниваемых препаратов (дисперсионный анализ: фактор «Группа»  $F1/147=2,5, p=0,1147$ ; фактор «Визит»  $F3/441=317, p=0,0001$ ; фактор «Группа\*Визит»  $F3/441=1,9, p=0,1701$ ); рис. 12.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о способности как Колофорта, так и Тримедата нормализовать висцеральную гиперчувствительность, что подтверждают ранее описанные данные о влиянии препаратов на основные клинические проявления СРК. Прослеживаемая на протяжении всего периода наблюдения устойчивая тенденция к несколько большему, хотя и статистически незначимому влиянию Колофорта на изменение висцеральной чувствительности относительно исходного значения, что согласуется с продемонстрированной в данном исследовании его более выраженной терапевтической эффективностью в отношении клинической симптоматики.

Полученные в исследовании положительные результаты по влиянию проводимой терапии на клиническую симптоматику, висцеральную гиперчувствительность нашли свое отражение и в динамике значений суммарного балла опросника качества жизни IBS-QoL. Влияние изучаемой терапии СРК на качество жизни пациентов было сопоставимым в обеих группах при более выраженном его улучшении по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов, получавших Колофорт.

В ходе данного исследования какого-либо неблагоприятного влияния на витальные функции и параметры, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление, а также нежелательных явлений в обеих группах зарегистрировано не было.

Исследуемые препараты характеризовались хорошей переносимостью, что наряду с продемонстрированной эффективностью обеспечило высокий уровень приверженности пациентов назначенной им терапии.

### Выводы

Проведенное неинтервенционное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности применения препарата Колофорфт в терапии СРК в сравнении с Тримедатом продемонстрировало соответствие применяемых препаратов основным клиническим задачам, решаемым при терапии данного заболевания, и в первую очередь – необходимости купирования его ведущих проявлений. При сопоставимой в целом эффективности рассматриваемых препаратов полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Колофорфт более выраженно влияет на уменьшение болевого синдрома – к окончанию исследования установлено статистически значимое превосходство по первичному критерию исследования с уменьшением выраженности боли на 30% и более у 95% пациентов основной группы против 84% пациентов в группе сравнения.
2. Колофорфт достоверно более быстро, выраженно и стабильно способствует нормализации паттерна стула при СРК по сравнению с Тримедатом.
3. Колофорфт достоверно превосходит Тримедат в эффективности нормализации типа стула по Бристольской шкале у пациентов с СРК, это заключается в более быстром наступлении эффекта и большей его выраженности.
4. Колофорфт способствует нормализации висцеральной гиперчувствительности с устойчивой тенденцией на протяжении всего периода наблюдения к несколько большему по сравнению с Тримедатом, хотя и статистически незначимому, влиянию на ее изменение относительно исходного значения.
5. Влияние изучаемой терапии СРК на качество жизни пациентов было сопоставимым в обеих группах при более выраженном его улучшении по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов, получавших Колофорфт.
6. При сопоставимо высоком уровне безопасности применения сравниваемых препаратов также подтверждена высокая безопасность длительного использования Колофорфта в терапии СРК, что иллюстрируют отсутствие зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений и результаты мониторинга витальных функций пациентов. Совокупность хорошей переносимости и продемонстрированной эффективности обеспечила высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в терапии СРК вне зависимости от его подтипа и тяжести течения.

### Литература/References

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80.
2. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology* : WJG 2014; 20 (22): 6759–73.
3. Enck P, Aziz Q, Barbara G et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014.

4. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–79.
5. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (10): 2456–69.
6. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. WJG 2015; 21 (25): 7621–36.
7. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–61.
8. Ohman I, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuro-immune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (3): 163–73.
9. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (7): 2242–55.
10. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (7): 1036–48.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. М.: Форте Принт, 2013. / Maev I.V., Kucheriavyi Iu.A., Cheremushkin S.V. Evoliutsiia predstavlenii o syndrome razdrzhennogo kishechnika. M.: Forte Print, 2013. [in Russian]
12. Malagelada JR, Malagelada C. Mechanism-Oriented Therapy of Irritable Bowel Syndrome. *Adv Ther* 2016; p. 1–17. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-016-0336-3>.
13. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014; 18: 7–14. / Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhennogo kishechnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. Farmateka. 2014; 18: 7–14. [in Russian]
14. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. Фарматека. 2014; 14: 6–11. / Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheremushkin S.V. Sindrom razdrzhennogo kishechnika: kriterii diagnostiki i podkhody k terapii. Farmateka. 2014; 14: 6–11. [in Russian]
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорфт. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=13066&t/Instruktsiia\\_po\\_medit-sinskomu\\_primeneniiu\\_preparata\\_Kolofort](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=13066&t/Instruktsiia_po_medit-sinskomu_primeneniiu_preparata_Kolofort). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=13066&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=13066&t) [in Russian]
16. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорфта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология*. 2014; 1: 36–43. / Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia Kolofort pri syndrome razdrzhennogo kishechnika: itogi mnogotsentrovogo dvojnogo slepogo platsebo-kontroliruемого randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia. *Gastroenterologiya*. 2014; 1: 36–43. [in Russian]
17. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях данной патологии. *Практическая медицина*. 2014; 1 (77): 12–20. / Osadchuk M.A., Burdina V.O. Novye patogeneticheskie podkhody k terapii sindroma razdrzhennogo kishechnika, osnovannye na morfofunktsional'nykh osobennostiakh dannoi patologii. *Prakticheskaiia meditsina*. 2014; 1 (77): 12–20. [in Russian]
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=85302&t/Instruktsiia\\_po\\_medit-sinskomu\\_primeneniiu\\_preparata\\_Trimedat](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85302&t/Instruktsiia_po_medit-sinskomu_primeneniiu_preparata_Trimedat). URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=85302&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=85302&t) [in Russian]
19. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *РЖГТК*. 2008; 18 (5): 12–6. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Vozmozhnosti primeneniia trimebutina v lechenii bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika. *RZhGGK*. 2008; 18 (5): 12–6. [in Russian]
20. Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2014; 27 (4): 338–45.
21. Казюлин А.Н. Колофорфт: механизм действия и возможности патогенетической терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016; 1–2: 19–23. / Kaziulin A.N. Kolofort: mekhanizm deistviia i vozmozhnosti patogeneticheskoi terapii zabolevaniu zheludochno-kishechnogo trakta. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2016; 1–2: 19–23. [in Russian]
22. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 2: 92–9. / Ivashkin V.T., Shelygin Iu.A., Baranskaia E.K. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lechenii bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishechnika. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2014; 2: 92–9. [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маев Игорь Вениаминович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Самсонов Алексей Андреевич** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: [aleksey.samsonov@gmail.com](mailto:aleksey.samsonov@gmail.com)  
**Андреев Дмитрий Николаевич** – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Шестаков Вячеслав Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Яшина Александра Валерьевна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Караулов Сергей Алексеевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Л.Юренев, Е.В.Парцвания-Виноградова<sup>✉</sup>, Е.Г.Лебедева, А.В.Заборовский, Л.А.Тарарина

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

Заболеваемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), как и число пациентов с осложнениями данной патологии (пищевод Барретта, аденокарцинома), неуклонно растет. С необходимостью лечения пациентов, страдающих ГЭРБ, сталкиваются не только гастроэнтерологи, но и врачи других терапевтических специальностей. В статье представлены современные методы диагностики и разные терапевтические подходы при ведении больных с ГЭРБ. Во многих клинических ситуациях препаратом выбора при лечении этого заболевания является эзомепразол в силу его высокой эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, S-изомеры омепразола, эзомепразол.

<sup>✉</sup>Katrin3108@mail.ru

**Для цитирования:** Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Лебедева Е.Г. и др. Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 27–31.

## Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease

G.L.Yurenev, E.V.Partsvania-Vinogradova<sup>✉</sup>, E.G.Lebedeva, A.V.Zaborovskii, L.A.Tararina

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

The incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD), as well as the number of patients with complications of this disease (Barrett's esophagus, adenocarcinoma) has been steadily growing. Not only gastroenterologists but other medical specialists face the need of treating GERD patients. The article presents the modern methods of diagnosis and various therapeutic approaches in the management of patients with GERD. In many clinical situations, the drug of choice in the treatment of this disease is esomeprazole due to its high efficiency and safety.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, S-isomer of omeprazole, esomeprazole.

<sup>✉</sup>Katrin3108@mail.ru

**For citation:** Yurenev G.L., Partsvania-Vinogradova E.V., Lebedeva E.G. et al. Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 27–31.

### Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это заболевание, которое часто встречается у лиц обоего пола и разного, в том числе и наиболее трудоспособного, возраста. В России, по данным исследования МЭГРЕ (Мультицентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»), распространенность данной патологии варьирует в пределах от 11,6 до 23,6% в зависимости от региона [1]. В соответствии с данными зарубежной литературы этот показатель находится в диапазоне 10–30% [2, 3].

Рост заболеваемости ГЭРБ привел к увеличению числа научных исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов этой патологии, методов диагностики, первичной и вторичной профилактики ГЭРБ, а также путей совершенствования терапевтических подходов.

### Классификация ГЭРБ

В соответствии с материалами Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале (2005 г.) ГЭРБ определяется как состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого в пищевод вызывает болезненные симптомы и/или осложнения. В соответствии с классификацией, принятой на этом конгрессе, среди клинических проявлений ГЭРБ выделяют пищеводные и внепищеводные синдромы (табл. 1) [4].

Наиболее типичным клиническим симптомом ГЭРБ является изжога (чувство жжения за грудиной). Важно отметить, что интенсивность и частота возникновения изжоги не коррелируют с выраженностью изменений слизистой оболочки пищевода [3, 5, 6]. Другими проявлениями классического рефлюксного синдрома являются кислая от-

рыжка и регургитация (заброс содержимого желудка в глотку и/или ротовую полость вместе с волной антиперистальтики, без выхода воздуха, как это бывает при отрыжке), дисфагия и одинофагия [8, 9].

Помимо определения пищеводных и внепищеводных синдромов выделяют также две клинические формы ГЭРБ: эрозивную и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ). При НЭРБ вызванные гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР) симптомы не сопровождаются патологическими изменениями слизистой оболочки пищевода либо при проведении эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) выявляются только гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, т.е. катаральный эзофагит. При отсутствии эндоскопических проявлений заболевания наиболее доступным в широкой клинической практике методом верификации диагноза НЭРБ является суточное мониторирование pH, позволяющее определить частоту и продолжительность патологических ГЭР. Однако, как было показано в ряде исследований последних лет, 24-часовая pH-метрия, которая уверенно регистрирует кислые рефлюксы (с pH<4), не всегда позволяет выявить слабокислые ГЭР (особенно в диапазоне pH 5,0–5,9) [9, 10]. В таких случаях даже при наличии у пациентов клинической симптоматики ложноотрицательные результаты pH-метрии вызывают у врача ошибочное предположение о функциональном характере изжоги, что является причиной назначения неадекватной кислотосупрессивной терапии, не приносящей ожидаемого результата. Поэтому в настоящее время наиболее перспективным методом диагностики, позволяющим получить значительно более точную информацию по сравнению с обычной pH-метрией, является pH-импедансометрия – оценка электрического сопротивления слизистой оболочки пищевода

Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
<ul style="list-style-type: none"> <li>Классический рефлюксный синдром</li> <li>Синдром боли в грудной клетке</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рефлюкс-эзофагит</li> <li>Стриктура пищевода</li> <li>Пищевод Барретта</li> <li>Аденокарцинома</li> </ul>	Рефлюксной природы: <ul style="list-style-type: none"> <li>Кашель</li> <li>Ларингит</li> <li>Бронхиальная астма</li> <li>Эрозии зубной эмали</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фарингит</li> <li>Синуситы</li> <li>Идиопатический фиброз легких</li> <li>Рецидивирующий средний отит</li> </ul>

Степень тяжести	Характеристика изменений
A	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной не более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки
B	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченные складками слизистой оболочки, не сливающихся между собой
C	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, располагающиеся по складкам и между ними, но занимающие менее 75% окружности пищевода
D	Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более его окружности

одновременно с определением ее pH. Это позволяет эффективно выявлять даже слабокислые ГЭР, поскольку электрическое сопротивление (импеданс) слизистой оболочки изменяется при попадании на нее жидкого содержимого независимо от значения его pH [11, 12].

При эрозивной форме ГЭРБ в ходе ЭГДС выявляются эрозии и/или язвы слизистой оболочки пищевода. При этом оцениваются локализация, размеры, глубина, форма, характер краев дефектов слизистой оболочки, выраженность перифокальной реакции. Данные параметры лежат в основе разных эндоскопических классификаций рефлюкс-эзофагита, среди которых, на наш взгляд, наиболее обоснованной и воспроизводимой является Лос-Анджелесская классификация (табл. 2), поскольку характер и объем поражения пищевода, на которые она опирается, хорошо коррелируют с выраженностью ГЭР [13].

Таким образом, ЭГДС является «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ (особенно при эрозивной форме заболевания), позволяющим оценить тяжесть поражений слизистой оболочки пищевода, а также своевременно выявить развивающиеся осложнения заболевания, такие как пищевод Барретта, стриктура и аденокарцинома. Помимо этого, ЭГДС во многих случаях позволяет контролировать эффективность проводимой терапии. При эндоскопически негативной форме ГЭРБ наиболее информативным методом диагностики является 24-часовая pH-импедансометрия, а при ее недоступности – суточная pH-метрия пищевода.

### Патогенез ГЭРБ

С точки зрения патофизиологии ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта. Патологические ГЭР возникают вследствие нарушения барьерной функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Часто это связано с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, снижением давления или учащением спонтанных релаксаций НПС (СРНПС) [7, 8, 10]. В том числе этому способствуют избыточная масса тела и ожирение, а также ряд сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, системная склеродермия) [14, 15]. Именно СРНПС более чем в 1/2 случаев являются причиной возникновения патологических ГЭР [16].

Определенную роль в патогенезе ГЭРБ могут играть также повышенная секреторная активность желудка и снижение тонуса гладкой мускулатуры грудного отдела пищевода, поскольку они могут влиять, соответственно, на химический и объемный клиренс пищевода. Химический компонент связан, кроме того, с достаточной саливацией и

содержанием в слюне гидрокарбонатов, а объемный – с состоянием двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта (к нарушениям приводят сниженная активность вторичной перистальтики и/или возникновение обратных волн антиперистальтики). У пациентов с ГЭРБ время кислотного клиренса пищевода превышает продолжительность его очищения у здоровых лиц в 2–3 раза [17–19]. Существенное значение для клиренса пищевода имеет сила тяжести, роль которой закономерно возрастает при вертикальном положении тела пациента. Именно поэтому при проведении 24-часовой pH-метрии отдельно регистрируется количество патологических ГЭР в положении стоя и лежа. Кроме того, уменьшение силы тяжести при горизонтальном положении тела у многих пациентов является одной из причин увеличения частоты и продолжительности ГЭР в ночные часы, хотя рефлюксы при этом могут оставаться «немыми», т.е. субъективно никак не ощущаться пациентами [3, 5, 10].

Повреждающие свойства рефлюктата определяются возможным наличием в его составе как желудочных (соляная кислота, пепсин), так и дуоденальных (желчные кислоты, лизолецитин, панкреатические ферменты) факторов агрессии. Дуоденальные факторы появляются при сочетании у пациента дуоденогастрального рефлюкса и ГЭР [20, 21].

В физиологических условиях СРНПС могут возникать при постпрандиальном растяжении желудка, что в том числе способствует его освобождению от воздуха, проглоченного во время еды. Часто после подобных эпизодов преходящих расслаблений НПС с определенным отставанием регистрируются ГЭР, что ассоциировано с изменением pH пищевода. В норме содержимое пищевода имеет показатели pH, близкие к нейтральным (6,0–7,0). Однако ГЭР считается патологическим, только если период, в течение которого pH в пищеводе регистрируется на уровне 4 и менее, превышает 4,5% всего времени записи (т.е. имеет общую продолжительность за сутки более 1 ч) и/или количество эпизодов такого рода снижения pH длительностью более 5 мин превышает 50 в течение суток. Это связано с тем, что непродолжительные ГЭР не наносят вреда пищеводу при сохранности механизмов его клиренса. Таким образом, ГЭРБ развивается при длительном контакте агрессивных компонентов желудочного и/или дуоденального содержимого со слизистой оболочкой пищевода на фоне нарушения ее защитных характеристик.

При опросе пациентов важно выяснять, какие они принимают лекарственные средства, в том числе при сопутствующей патологии органов дыхания и сердечно-сосуди-



стой системы, поскольку некоторые из препаратов могут оказывать заметное влияние на состояние НПС. В их числе  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, теофиллин, холинолитики, спазмолитики, транквилизаторы и ряд других. Кроме того, необходимо отметить также употребление пациентом продуктов и напитков, увеличивающих продукцию соляной кислоты в желудке, снижающих тонус гладкой мускулатуры либо повышающих внутрижелудочное давление (что, в свою очередь, приводит к возрастанию желудочно-пищеводного градиента давления и способствует развитию ГЭР). Прежде всего это жирная, жареная и острая пища, шоколад, цитрусовые, томаты, газированные напитки, кофе, алкоголь [22].

### Лечение ГЭРБ

Понимание патогенетических механизмов ГЭРБ позволяет эффективно подбирать препараты для рациональной фармакотерапии данной патологии, поскольку медикаментозная терапия должна проводиться дифференцированно в зависимости от тяжести течения ГЭРБ, наличия и характера осложнений, а также с учетом сопутствующих заболеваний [22–25]. Лечение включает антисекреторные препараты, антациды, альгинаты, прокинетики, а при рефлюкс-эзофагите, вызванном забросом в пищевод дуоденального содержимого, используют урсодезоксихолевую кислоту. При отсутствии эффекта от адекватной консервативной терапии прибегают к хирургическому лечению ГЭРБ.

### Антациды

Целью назначения антацидов (в виде разных соединений алюминия, магния, кальция) является снижение кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока. Эти препараты обладают свойствами химической нейтрализации соляной кислоты, что устраняет ее патогенное воздействие на слизистую оболочку пищевода. Антациды действуют непродолжительно (в среднем 1,5–2,5 ч), что в случаях, когда не используются препараты, регулирующие желудочную секрецию, приводит к необходимости частого их приема (до 5–6 раз в сутки) и ограничивает возможности их применения в качестве самостоятельного вида терапии ГЭРБ [26]. Альгинаты (натриевая соль альгиновой кислоты) при приеме внутрь быстро образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, что механически препятствует забросу из желудка в пищевод. Альгинаты являются средствами быстрой помощи при изжоге [27]. Прокинетики (домперидон, итаприд) обладают антирефлюксным действием за счет улучшения барьерной функции НПС, ускорения пищеводного клиренса и опорожнения желудка [28, 29].

Однако основу медикаментозного лечения ГЭРБ составляют антисекреторные препараты, поскольку, хотя первично в основе развития ГЭРБ лежат расстройства моторики верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, клиника и тяжесть течения этого заболевания напрямую зависят от продолжительности контакта рефлюктата со слизистой оболочкой пищевода. В 1992 году N.J.Bell и соавт. было сформулировано правило [18], согласно которому заживление эрозий пищевода происходит в 80–90% случаев, если удается поддерживать показатели  $\text{pH} > 4$  в пищеводе не менее 16–22 ч в сутки. К антисекреторным препаратам относят антагонисты  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

### $\text{H}_2$ -блокаторы

Серьезным недостатком  $\text{H}_2$ -блокаторов (ранитидин, фамотидин) являются «синдром рикошета», причиной которого является быстрое разблокирование  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов после отмены препарата, и стимуляция кислотообразования циркулирующим в крови гистами-

ном. В результате уже в 1-е сутки после прекращения лечения секреция кислоты возвращается к исходному уровню, а в ряде случаев и превышает его. Кроме того, описан феномен повышенной чувствительности  $\text{H}_2$ -рецепторов после отмены данного класса препаратов, когда париетальная клетка с «возбужденными»  $\text{H}_2$ -рецепторами становится более чувствительной даже к нормальному уровню гистамина. Возможно также, что на фоне использования блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов удлиняется время жизни протонных помп, в результате чего их количество, в расчете на каждую обкладочную клетку, увеличивается. И это приводит к гиперпродукции кислоты при прекращении курса лечения блокаторами  $\text{H}_2$ -рецепторов [30]. Кроме того, необходимость при ГЭРБ в назначении высоких дозировок  $\text{H}_2$ -блокаторов в течение длительного времени повышает риск развития побочных эффектов. И наконец, при использовании данного класса антисекреторных препаратов нередко развивается тахифилаксия (быстрое снижение лечебного эффекта) за счет продукции гастринов G-клетками, который способен стимулировать секрецию соляной кислоты альтернативным путем [31].

### Ингибиторы протонной помпы

ИПП, т.е. ферменты  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, находящейся на апикулярной мембране париетальных клеток и играющей ключевую роль на последнем этапе синтеза соляной кислоты, являются наиболее мощными антисекреторными средствами. В настоящее время в России зарегистрированы 6 молекул ИПП: омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразолидеклансопризол, которые представлены как оригинальными препаратами, так и генериками.

Эзомепразол является оптическим S-изомером омепразола, что придает ему метаболическую устойчивость. Стереоиизомерами называются вещества, молекулы которых имеют одинаковый состав и последовательность химических связей атомов, но разное их взаимное расположение в пространстве. Оптические изомеры (или энантиомеры) – это стереоизомеры, являющиеся зеркальным отображением друг друга. При прохождении поляризованного света через такие вещества плоскость его поляризации поворачивается вправо или влево в зависимости от пространственной конфигурации атомов. Изомеры, поворачивающие плоскость поляризации света вправо, обозначаются буквой R (от лат. rectus – прямой, правильный), а влево – буквой S (от лат. sinister – левый). Будучи идентичными с химической точки зрения, такие изомеры могут значительно различаться по биологической активности [22], и именно пространственная ориентация эзомепразола обуславливает его преимущества по отношению к рацематам, т.е. препаратам, содержащим как S-, так и R-изомер. В частности, S-изомеры ИПП обладают более высокой биодоступностью, что во многом определяет их эффективность. Биодоступность эзомепразола (89%) одна из самых высоких среди всех ИПП [34]. Другой особенностью препарата является тенденция к увеличению продолжительности его действия. Если при первом прохождении печени выводится 98% R-изомера омепразола, то для его S-изомера (эзомепразол) этот показатель составляет 73%, что также повышает эффективность кислотосупрессивного действия препарата [35]. Эзомепразол полностью метаболизируется с участием системы изоферментов цитохрома P450 в печени: большая часть при участии изофермента CYP2C19, меньшая часть – с помощью изофермента CYP3A4 [36]. Однако метаболизация эзомепразола как S-энантиомера осуществляется в 3 раза медленнее по сравнению с рацемическим омепразолом, благодаря чему достигается более длительное воздействие эзомепразола на париетальные клетки желудка. Это подтверждается увеличением площади под кривой показателя «концентрация в плазме – время» (AUC) [37, 38].

В рандомизированном открытом пятипозиционном перекрестном исследовании P.Miner и соавт. [39] каждый из пациентов по 5 дней подряд принимал какой-либо из ИПП. Затем, после 10 дней периода «отмывки», в течение следующих 5 дней принимался другой препарат. Так продолжалось, пока все 34 пациента не испытали действие всех 5 включенных в исследование препаратов. Критерием эффективности воздействия являлось значение интрагастрального pH в течение 24 ч после однократного приема стандартной дозы ИПП. В исследовании было показано убедительное преимущество эзомепразола по сравнению с другими препаратами. В частности, поддержание интрагастрального значения pH > 4 на протяжении более 12 ч было достигнуто у 73% пациентов, принимавших эзомепразол, у 52,9% больных, получавших лансопризол, и у 50% лиц, которым были назначены омепразол или рабепразол ( $p < 0,05$  при сравнении пациентов, получавших эзомепразол, со всеми остальными группами). А средняя продолжительность поддержания pH на уровне выше 4 составила: для эзомепразола – 14 ч, для рабепразола – 12,1 ч, для омепразола – 11,8 ч, для лансопризола – 11,5 ч, для пантопризола – 10,1 ч ( $p < 0,001$  для различий между эзомепразолом и всеми другими препаратами).

Все ИПП неустойчивы к воздействию кислого содержимого желудка, поэтому они выпускаются в виде капсул или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Эзомепразол доступен в дозировках 20 и 40 мг. Препарат назначают 1 раз в сутки; как и для всех прочих ИПП, оптимальное время его приема – утренние часы, за 30 мин до еды. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [40], при НЭРБ эзомепразол назначают по 20 мг в течение 4–6 нед. При эрозивных формах ГЭРБ больные должны получать по 40 мг/сут. Причем в зависимости от объема поражения (единичные эрозии или множественные эрозивно-язвенные поражения) лечение следует продолжать от 4 до 8 нед. При замедленном заживлении эрозий, а также при наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ терапию пролонгируют до 12 нед и более. Важнейшим критерием эффективности лечения является стойкое устранение симптомов. Для профилактики рецидивов у пациентов с излеченным эзофагитом также может быть использован эзомепразол в дозировке 20 мг/сут. При необходимости эзомепразол используется и в режиме «по требованию».

### Заключение

Таким образом, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, приводящим в случае несвоевременного или неадекватного лечения к развитию таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта, язвы, стриктуры и аденокарцинома пищевода. Поэтому столь важна своевременность в отношении обследования больных с ГЭРБ и назначения им эффективных антисекреторных препаратов в адекватных дозировках с достаточной длительностью курса лечения. Современный ИПП эзомепразол, представляющий собой S-энантиомер классической молекулы омепразола, является доступным для пациентов, надежным препаратом с выраженным и продолжительным антисекреторным эффектом, позволяющим достичь хороших результатов в лечении больных как с эрозивной, так и неэрозивной формами ГЭРБ.

### Литература/References

1. 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. Mnogotsentrovoye issledovanie «Epidemiologiya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni v Rossii (MEGRE): pervye itogi. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2009; 6: 4–12. [in Russian]

2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710–7.
3. Richter JE, Friedenberg FK. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010: chap 43.
4. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900–20.
5. Fock KM, Poh CP. Gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol 2010; 45 (8): 808–15.
6. Kandulski A, Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease—from reflux episodes to mucosal inflammation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 9 (1): 15–22.
7. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П.Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А.Спасского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Rukovodstvo po vnutrennei meditsine. Pod red. G.P.Arutiunova, A.I. Martynova, A.A.Spaskogo. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
8. 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]
9. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4: 18–22. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Podkhody k individualizatsii lecheniya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2012; 4: 18–22. [in Russian]
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 30–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni: ot patogenez a k terapevticheskim aspektam. Consilium Medicum. 2013; 15 (8): 30–4. [in Russian]
11. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-pH-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013. / Bordin D.S., Yanova O.B., Valitova E.R. Metodika provedeniia i klinicheskoe znachenie impedans-rN-monitoringa. Metodicheskie rekomendatsii. M.: Medpraktika-M, 2013. [in Russian]
12. Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII). Trans Am Clin Climatol Assoc 2005; 116: 321–34.
13. Титгат Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. Специальный выпуск. 2004; (5): 29–31. / Titgat G. Endoskopicheskoe issledovanie pri GERB. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. Spetsial'nyi vypusk. 2004; (5): 29–31. [in Russian]
14. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. World J Gastroenterol 2010; 16 (30): 3745–9.
15. Patti MG, Gasper WJ, Fischella PM et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment. J Gastrointest Surg 2008; 12: 1900–6.
16. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29: 1020–8.
17. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рус. мед. журн. 2002; 3: 43–6. / Maev I.V. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni. Rus. med. zhurn. 2002; 3: 43–6. [in Russian]
18. Bell NJ, Burget D, Bell NT, Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of GERD. Gut 1992; 33: 118–24.
19. 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 primeniia domperidona v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Med. sovet. 2012; 2: 56–60. [in Russian]
20. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М.: Литтерра, 2014. / Maev I.V., Burkov S.G., Iurennev G.L. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni i assotsirovannaia patologiya. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
21. 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 «perekrsta» funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noirefluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 17–22. [in Russian]
22. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Maev I.V., Iurennev G.L., Burkov S.G. Mnogolikaia GERB: problemy i resheniya. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]

23. 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]
24. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2013; 2: 9–14. / Andreev D.N., Kucheriavii Yu.A. Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2013; 2: 9–14. [in Russian]
25. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2012; 2: 12–7. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Bitkova E.N. Mesto alginatov v sovremennykh algoritmakh terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2012; 2: 12–7. [in Russian]
26. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: МЕДпресс, 2002. / Profilaktika i lechenie khronicheskikh zabolevanii verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: MEDpress, 2002. [in Russian]
27. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2011; 1: 5–9. / Bordin D.S., Masharova A.A., Kozhurina T.S. Alginatnyi test kak kriterii diagnostiki gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2011; 1: 5–9. [in Russian]
28. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. РМЖ. 2003; 2: 43–8. / Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Sovremennyi podkhod k terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni vo vrachebnoi praktike. RMZh. 2003; 2: 43–8. [in Russian]
29. Review of domperidone started. The European Medicines Agency (EMA)/140423/2013-03.
30. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: несколько вопросов по теории и практике. Фарматека. 2006; 1: 1–4. / Lapina T.L. Ingibitory protonnoi pompy: neskol'ko voprosov po teorii i praktike. Farmateka. 2006; 1: 1–4. [in Russian]
31. Vignery S, Termini R, Leandro G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333 (17): 1106–10.
32. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; 7–8: 42–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. Ingibitory protonnoi pompy kak osnova lecheniia kislotozavisimyykh zabolevanii. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2013; 7–8: 42–4. [in Russian]
33. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 2: 15–24. / Kucheriavii Yu.A., Andreev D.N. Perspektivy lecheniia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014; 2: 15–24. [in Russian]
34. Saccar CL. The pharmacology of esomeprazole and its role in gastric acid related diseases. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5 (9): 1113–24.
35. Лапина Т.Л. Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний. Клини. фармакология и терапия. 2002; 11 (2): 54–7. / Lapina T.L. Ezomeprazol – pervyi blokator protonnoi pompy – monoizomer: novye perspektivy v lechenii kislotozavisimyykh zabolevanii. Klin. farmakologiya i terapiya. 2002; 11 (2): 54–7. [in Russian]
36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. Мед. вестн. МВД. 2013; 3: 9–14. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Yu. Farmakoterapevticheskie aspekty primeneniia ingibitorov protonnoi pompy. Med. vestn. MVD. 2013; 3: 9–14. [in Russian]
37. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. Drugs 2002; 62 (10): 1503–38.
38. Abelö A, Andersson TB, Bredberg U et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole. Drug Metab Dispos 2000; 28 (1): 58–64.
39. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003; 98 (12): 2616–20.
40. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Gastroenterologia. Natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoi. M.: GEO-TAR-Media, 2011. [in Russian]
41. Bioequivalence study report summary of randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of two esomeprazole 40 mg gastro-resistant dosage forms in healthy volunteers. Dataonfile, Krka, d.d., 2015.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юрнев Георгий Леонидович** – д-р. мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: yurenev@list.ru  
**Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Katrin3108@mail.ru  
**Лебедева Екатерина Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: eg\_lebedeva@mail.ru  
**Заборовский Андрей Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
**Тарарина Лариса Анатольевна** – ст. преподаватель каф. фармакологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова



# Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике

А.Н.Казюлин<sup>1</sup>, Е.В.Парцвания-Виноградова<sup>1</sup>, Д.Т.Дичева<sup>1</sup>, Е.Г.Лебедева<sup>1</sup>, Н.Л.Головкина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД России. 123060, Россия, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 35

В обзоре указаны пути оптимизации антихеликобактерной терапии. Показатель эффективности эрадикационной терапии (ЭТ) коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма в популяции. Фактором, влияющим на эффективность ЭТ, является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), определяющий особенность метаболизма препаратов. Удвоение стандартной дозировки ингибитора протонной помпы обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени, что повышает эффективность ЭТ. В силу необходимости достижения внутрижелудочного pH>4 на протяжении 90% времени обосновано применение ингибитора протонной помпы нового поколения. Введение препаратов висмута в основные схемы ЭТ демонстрирует положительное влияние на уровень эрадикации и регламентируется современными российскими рекомендациями.

**Ключевые слова:** эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность, продолжительность курса, ингибитор протонной помпы, препараты висмута.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**Для цитирования:** Казюлин А.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Дичева Д.Т. и др. Оптимизация антихеликобактерной терапии в современной клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 32–36.

## Optimization of *Helicobacter pylori* therapy in modern clinical practice

A.N.Kazyulin<sup>1</sup>, E.V.Partsvania-Vinogradova<sup>1</sup>, D.T.Dicheva<sup>1</sup>, E.G.Lebedeva<sup>1</sup>, N.L.Golovkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation. 123060, Russian Federation, Moscow, ul. Narodnogo Opolcheniia, d. 35

The review indicated ways of optimizing the *Helicobacter pylori* therapy. Performance indicator eradication therapy (ET) is correlated with the prevalence of antibiotic resistance strains in the population. One factor influencing the efficiency of ET, is a gene polymorphism (CYP2C19, MDR1), which is a defining feature of drug metabolism. Doubling unit dose of proton pump inhibitor ensures a more pronounced antisecretory effect for a longer time, which increases the efficiency of ET. In the view of the need to achieve the intragastric pH>4 for 90% of the time the use of an inhibitor of the proton pump of the new generation is justified. The introduction of bismuth drugs in the main ET scheme demonstrates a positive impact on the eradication rate and is regulated in modern Russian recommendations.

**Key words:** eradication therapy, antibiotic resistance, duration of the course, a proton pump inhibitor, bismuth drugs.

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**For citation:** Kazyulin A.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Dicheva D.T. et al. Optimization of H. pylori therapy in modern clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 32–36.

### Введение

Несмотря на разработку стандартных схем антихеликобактерной терапии эффективность эрадикации колеблется от 70 до 80%, что заставляет исследователей искать пути оптимизации уже существующих режимов эрадикационной терапии (ЭТ). Большинство авторов сходятся во мнении, что показатель эффективности ЭТ коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма *Helicobacter pylori* в популяции. Фактором, влияющим на эффективность ЭТ, является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), определяющий особенность метаболизма препаратов. В случае неуспеха ЭТ сохраняется высокий риск рецидивирования *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Помимо этого, значительно увеличивается риск возникновения рака желудка ввиду того, что *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена 1-го типа (Международное агентство по изучению рака). Все перечисленное иллюстрирует необходимость поиска путей повышения эффективности ЭТ.

### Региональные особенности

Нарастание уровня резистентности к антибактериальным препаратам в последние годы привело к необходимости модернизации нынешних схем ЭТ инфекции *H. pylori* [1–5]. В соответствии с положениями Киотского консенсуса 2015 г., назначая схему эрадикации, нужно руководствоваться данными об успешности конкретных схем в конкретном регионе [6, 7]. Показатель эффективности ЭТ коррелирует с распространенностью антибиотикорезистентности штамма в популяции [8, 9].

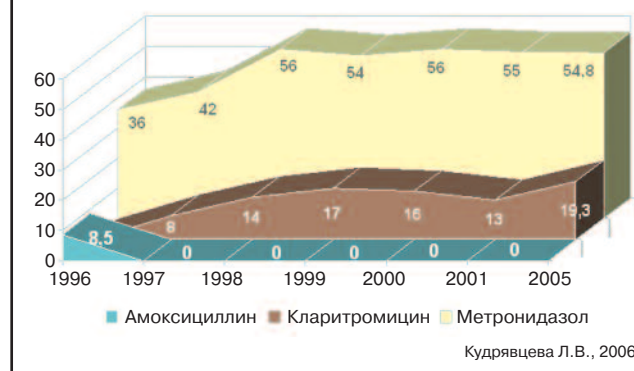
Согласно данным Российской группы по изучению *H. pylori*, продолжается рост количества резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* в Москве. Резистентность

к амоксициллину выявляется крайне редко. Этот феномен может возникнуть у пациентов, длительно или многократно применявших амоксициллин, как правило, по назначению врачей других профилей. При изучении механизмов формирования резистентности к амоксициллину исследователями была продемонстрирована значимость точечных мутаций в пенициллинсвязывающем белке (PBP-1A).

В России, согласно наблюдениям последних лет, уровень резистентности к кларитромицину колеблется от 8 до 19,3%, что позволяет активно применять его в схемах ЭТ [10, 11]. Из макролидных антибиотиков кларитромицин обладает наибольшей активностью в отношении *H. pylori*. Поэтому во всех международных рекомендациях и рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации именно кларитромицин является обязательным компонентом стандартной эрадикационной терапии 1-й ли-

Динамика роста резистентности.

Динамика резистентности *H. pylori* в Москве в 1996–2005 гг.







нии. К тому же, учитывая собственное противовоспалительное действие, минимальное влияние на микрофлору, а также способность разрушать бактериальные биопленки, кларитромицин повышает эффективность ЭТ и compliance пациентов. Отечественными учеными неоднократно изучалась эффективность кларитромицина (препарат Фромилид®, КРКА) [12]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность. В исследовании особенно подчеркивалось оптимальное соотношение показателя эффективности, цены, качества, что немаловажно в настоящих экономических условиях. Приведенные выше данные позволяют рекомендовать Фромилид® в качестве надежного компонента ЭТ.

При оценке уровня резистентности к метронидазолу получены следующие результаты: в середине 1990-х отмечалось устойчивое повышение средневропейского уровня резистентности. Исходные данные, характерные для России, где продолжается рост числа штаммов *H. pylori*, устойчивых к производным нитроимидазола, к 1998 г. достигли 56,6% [10, 11] (см. рисунок). Причиной такого высокого уровня резистентности является широкое применение препарата для лечения урогенитальных и других инфекций, а также нерациональное использование их в схемах ЭТ в предшествующие годы. Однако обращают на себя внимание данные о возможности восстановления чувствительности к метронидазолу у прежде резистентного штамма *H. pylori* в анаэробных условиях. Исследователи объясняют этот феномен тем, что, находясь в полости желудка, *H. pylori* периодически попадает в анаэробные условия, в связи с чем у ряда больных с резистентными штаммами ЭТ с включением метронидазола достигает успеха. Приведенные данные иллюстрирует диаграмма динамики роста резистентности *H. pylori* к антибиотикам в Москве.

Как было отмечено выше, немаловажным фактором, влияющим на эффективность ЭТ, также является полиморфизм генов (CYP2C19, MDR1), так как последний определяет особенность метаболизма препаратов [1, 2, 9, 13]. Согласно последним публикациям привилегированны схемы эрадикации с эффективностью более 90%, что делает актуальными исследования для определения схем в конкретном регионе, стремящихся к наивысшему уровню эрадикации [14–16].

На сегодняшний день существует несколько путей корригирования схем ЭТ [8, 12, 17, 18]:

- продление курса ЭТ;
- удвоение дозировки ингибитора протонной помпы (ИПП);
- дополнение схемы ЭТ препаратами висмута;
- назначение пробиотиков.

Рассмотрим каждый из предлагаемых подходов отдельно.

### Продление курса ЭТ

Наиболее известной и часто применяемой мерой оптимизации ЭТ является увеличение длительности курса назначаемого лечения. Если в рекомендациях I и II Маастрихтского консенсуса обсуждалось назначение 7-дневной антихеликобактерной терапии, то в дальнейшем представления о необходимой длительности ЭТ были пересмотрены. По данным III Маастрихтского консенсуса (2005 г.), увеличение продолжительности ЭТ до 10–14 дней приводило к повышению показателя эффективности на 9–12%. Однако, в силу неуклонного роста антибиотикорезистентности к используемым препаратам на сегодняшний день этот показатель эффективности терапии при увеличении ее длительности не превышает 4–6%. По данным четырех метаанализов 10-дневная схема лечения увеличивает частоту эрадикации на 4%, 14-дневная – на 5–6% по сравнению с 7-дневной схемой лечения. Различий по частоте побочных эффектов выявлено не было [19, 20]. В то же время увеличение продолжительности терапии неизбежно приво-

дит к повышению стоимости курсового лечения, что бывает чрезвычайно важным для целого ряда пациентов Российской популяции [21, 22].

### Удвоение стандартной дозировки ИПП

Другим способом усовершенствования ЭТ представляется удвоение стандартной дозировки ИПП, что обеспечивает более выраженный антисекреторный эффект в течение более длительного времени [23–25]. По результатам исследований зарубежных авторов эффективность антихеликобактерной терапии при этом повышается на 6–10% [20, 26, 27]. По данным исследований, для достижения успешной эрадикации крайне важна выраженность активности назначаемого антисекреторного препарата. Так, уровень pH в желудке выше 4 Ед в течение 90% времени за сутки приводит к 100% эрадикации, несмотря на наличие устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori*, что, вероятнее всего, связано с повышением устойчивости кларитромицина и амоксициллина в слабокислой среде желудка [28–30]. Учитывая сказанное, использование удвоенных стандартных доз ИПП закономерно для любых схем ЭТ [19, 23, 31, 32]. В силу необходимости достижения внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 90% времени обосновано применение ИПП последних поколений – моноизомеров (эзомепразол), демонстрирующих более выраженную антисекреторную активность за счет фармакокинетических особенностей [33]. Большое количество исследований было посвящено S-энантиомеру классической молекулы омепразола (эзомепразолу, препарат Эманера®, КРКА). Так, российскими исследователями был изучен антисекреторный потенциал препарата Эманера® путем длительного (48-часового) мониторинга внутрижелудочного pH у пациентов с язвенной болезнью и эрозивным гастродуоденитом. В исследовании сравнивали стандартные показатели pH в 1-й день исследования (без ИПП) и 2-й день (после приема 40 мг препарата Эманера®). Длительное (48-часовое) мониторирование внутрижелудочного pH показало высокий антисекреторный ответ препарата Эманера® в дозе 40 мг уже при 1-м применении: время поддержания pH > 4 составило 18,5 ч, медиана среднесуточного pH оказалась впечатляющей – 6,25, медиана площади под кривой распределения значений pH от 1 до 10 после приема 40 мг препарата Эманера® увеличилась на 46,4%, наиболее наглядно демонстрируя антисекреторную эффективность препарата [34].

Обоснованность концепции о необходимости более мощной антисекреторной терапии для повышения уровня эрадикации была проиллюстрирована последним метаанализом А. McNicholl и соавт. (2012 г.), обобщившим результаты 35 исследований (5998 пациентов). Данная работа продемонстрировала более длительную и выраженную антисекреторную активность эзомепразола и рабепразола относительно ИПП первых поколений в схемах ЭТ на 4,7% (отношение шансов 1,32, 95% доверительный интервал 1,01–1,73) и 4,1% (отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал 1,02–1,42) соответственно [33]. Прямые доказательства повышения эффективности ЭТ путем удвоения дозы ИПП получены из метаанализа, который продемонстрировал увеличение частоты излечения на 6–10% по сравнению со стандартными дозами. Наиболее эффективны при этом ИПП второго поколения (эзомепразол 40 мг два раза в день) [20].

### Препараты висмута

В современной клинической практике активно применяются различные препараты висмута (висмута субцитрат, висмута субсалицилат, висмута трикалия дицитрат – ВТД). Особенностью данной группы препаратов является то, что резистентности к ним вплоть до настоящего времени зарегистрировано не было [2, 31]. Препараты обсуждаемой

группы практически не всасываются в кровь и выделяются кишечником, что объясняет редкость побочных явлений при их применении и дает им несомненные клинические преимущества. Нужно отметить, что характерной особенностью препаратов висмута является окрашивание стула в темный цвет вследствие их преобразования в просвете кишечника в сульфид висмута. Поэтому, назначая данные препараты, необходимо предупредить пациента об этой особенности, так как в ряде случаев окрашенный стул напоминает мелену. Учитывая слабую эрадикационную активность препарата, использование его в качестве монотерапии инфекции *H. pylori* нерационально, однако именно включение его в основные схемы ЭТ дает обнадеживающий результат.

Среди всех препаратов данной группы ВТД зарекомендовал себя как наиболее эффективное средство повышения эффективности ЭТ. В России доступным препаратом ВТД является Улькавис® (КРКА, Словения), хорошо зарекомендовавший себя в клинической практике. Фармакокинетические механизмы данного препарата многогранны, что обосновывает его включение в схемы ЭТ. Он оказывает не только бактерицидный, но и цитопротективный эффект, который реализуется благодаря связыванию с гликопротеинами эпителиоцитов в краях и дне язвы, где ВТД образует на слизистой оболочке желудка аналог прикрепленного слизистого геля, защищающего эпителиоциты от воздействия кислотного-пептического фактора. Такая протекция потенцирует репаративные процессы в зоне эрозивно-язвенных дефектов [31, 35]. Помимо этого, ВТД обладает свойствами опосредованной цитопротекции за счет стимуляции синтеза простагландинов группы Е, повышения выделения НСО<sub>3</sub>-мукоцитом в желудочную слизь, а также связывания пепсина [31].

Чрезвычайно важным представляется и антиоксидантное действие рассматриваемого препарата. Так, ВТД защищает молекулу ДНК от воздействия реактивных форм кислорода, что оказывает протективный эффект по отношению к молекулам ДНК, предотвращая мутации, приводящих к неопластической трансформации ткани слизистой оболочки желудка [36].

Активно обсуждается влияние препарата висмута на резистентность *H. pylori* к антибиотикам [37]. По данным исследования Q.Sun и соавт. (2010 г.), включение в схему эрадикации препарата висмута привело к повышению эффективности лечения на 15,4% и к снижению резистентности *H. pylori* к кларитромицину при пролонгации стандартной тройной ЭТ до 14 дней (висмутсодержащая квадротерапия) [38]. Сказанное подтверждается также данными исследований российских авторов. Режим висмутсодержащей 4-компонентной терапии достоверно повышает уровень эрадикации до 93,7%. В случае инфицирования резистентными к кларитромицину штаммами *H. pylori* успешной эрадикации удавалось достичь у 84,6% пациентов [39].

Таким образом, применение ВТД актуально не только в схемах классической квадротерапии, но также в качестве 4-го компонента в схемах стандартной тройной ЭТ 1-й линии в целях оптимизации антихеликобактерной терапии. Эта позиция поддерживается современными российскими рекомендациями [40], базисом которых являются результаты исследований, демонстрирующих дополнительный прирост эффективности эрадикации на 15–20% при включении ВТД 4-м компонентом в схему стандартной тройной ЭТ. Помимо этого, недавний клинический опыт зарубежных коллег демонстрирует нам целесообразность включения ВТД в схемы последовательной терапии [41].

Основным принципом лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, является принцип эрадикации *H. pylori*, подразумевающий полное уничтожение вегетативных и кокковых форм бактерии в слизистой оболочке желудка и

двенадцатиперстной кишки. К сегодняшнему дню предложено значительное количество различающихся по составу и длительности лечения схем ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибиотики и ИПП. В то же время активно продолжают исследоваться пути оптимизации схем антихеликобактерной терапии. В силу широкого распространения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний в РФ для каждого практикующего врача чрезвычайно важным являются мониторинг и практическое применение в своей лечебной деятельности предлагаемых современных подходов оптимизации схем ЭТ, что, несомненно, приведет к существенному снижению уровня инфицированности и поражения *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, а также сыграет важную роль в профилактике рака желудка – второй по смертности онкологической патологии в мире.

#### Литература/References

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М., 2016. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Infektsiia *Helicobacter pylori*. М., 2016. [in Russian]
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. Лечащий врач. 2014; 4: 73–9. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Aktual'nye vozmozhnosti optimizatsii antikhelikobakternoi terapii. Lechashchii vrach. 2014; 4: 73–9. [in Russian]
3. Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62 (1): 34–42.
4. Liou JM, Chang CY, Chen MJ et al. The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0124199.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. медицина*. 2013; 91 (8): 4–12. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. i dr. Klinicheskoe znachenie infektsii *Helicobacter pylori*. *Klin. meditsina*. 2013; 91 (8): 4–12. [in Russian]
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64 (9): 1353–67.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016; 6 (319): 24–33. / Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A. i dr. Evoliutsiia predstavlenii o definitcii, klassifikatsii, diagnostike i lechenii gastrita, assotsirovannogo s infektsiei *Helicobacter pylori* (po materialam Kiotskogo konsensusa, 2015). *Farmateka*. 2016; 6 (319): 24–33. [in Russian]
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (6): 62–72. / Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Prichiny neeffektivnosti antigelikobakternoi terapii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (6): 62–72. [in Russian]
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М., 2015. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Bolezni zheludka*. М., 2015. [in Russian]
10. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori*. *Альманах клин. медицины*. 2006; XIV: 39–46. / Kudriavtseva L.V. *Biologicheskie svoystva Helicobacter pylori*. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2006; XIV: 39–46. [in Russian]
11. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России в 1996–2001 гг. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2002; 2: 63–4. / Kudriavtseva L.V. *Dinamika rezistentnosti shtammov k amoksisitsillinu, klaritromitsinu i metronidazolu v Rossii v 1996–2001 gg.* *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2002; 2: 63–4. [in Russian]
12. Подгорбунских Е.И., Маев И.В., Исаков В.А. Фромилид - обязательный компонент терапии первой линии кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*// *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 87–92.
13. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Appl Sci J* 2014; 30 (30): 134–40.
14. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (8): 5–10. / Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Faktory mikro- i makroorganizma, vliiaushchie na effektivnost' antikhelikobakternoi terapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (8): 5–10. [in Russian]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевт. арх.*

- 2014; 86 (3): 94–9. / Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Andreev D.N., Barkalova E.V. Eradikatsionnaya terapiya infektsii Helicobacter pylori: obzor mirovykh tendentsii. *Terapevt. arkh.* 2014; 86 (3): 94–9. [in Russian]
16. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177–86.
  17. Wu JY, Hsu PI, Wu DC et al. Feasibility of shortening 14-day hybrid therapy while maintaining an excellent Helicobacter pylori eradication rate. *Helicobacter* 2014; 19 (3): 207–13.
  18. Tepes B, O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 (Suppl. 1): 36–42.
  19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–81.
  20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter Pylori infection – Maastricht IV. Florence Consensus Report *Gut* 2012; 61: 646–64.
  21. O'Connor JP, Taneike I, O'Morain C. Improving compliance with helicobacter pylori eradication therapy: when and how? *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2 (5): 273–9.
  22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Инфекция Helicobacter pylori и экстрагастроуденальные заболевания. *Терапевт. арх.* 2015; 87 (8): 103–10. / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Iu.A. Infektsiia Helicobacter pylori i ekstragastroduodenal'nye zabolevaniia. *Terapevt. arkh.* 2015; 87 (8): 103–10. [in Russian]
  23. 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 Iu.A., Barkalova E.V. Dvoynye dozy ingibitorov protonnoi pompy – put' povysheniia effektivnosti troinnoi antikhelikobakternoi terapii pervoi linii. *Lechebnoe delo.* 2012; 1: 36–42. [in Russian]
  24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Мед. вестн. МВД.* 2013; 3: 9–14. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Goncharenko A.Iu. Farmakoterapevticheskie aspekty primeniia ingibitorov protonnoi pompy. *Med. vestn. MVD.* 2013; 3: 9–14. [in Russian]
  25. Маев И.В., Андреев Д.Н., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013; 7–8: 42–4. / Maev I.V., Andreev D.N., Goncharenko A.Iu., Dicheva D.T. Ingibitory protonnoi pompy kak osnova lecheniia kislotozavisimyykh zabolevaniy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013; 7–8: 42–4. [in Russian]
  26. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (6): 1149–56.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Арх. внутр. медицины.* 2016; 6 (1): 29–33. / Andreev D.N., Maev I.V., Kucheriavyy Iu.A., Dicheva D.T. Otsenka vliyaniia soputstvuyushchikh anamnesticheskikh i klinicheskikh faktorov na effektivnost' i bezopasnost' antikhelikobakternoi terapii. *Arkh. vnutr. meditsiny.* 2016; 6 (1): 29–33. [in Russian]
  30. Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. Выраженность кислотосупрессивного действия ингибиторов протонной помпы и эффективность современных эрадикационных схем. *Фарматека.* 2013; 10: 11–7. / Kucheriavyy Iu.A., Barkalova E.V. Vyrazhenost' kislotosuppressivnogo deistviia ingibitorov protonnoi pompy i effektivnost' sovremennykh eradiatsionnykh skhem. *Farmateka.* 2013; 10: 11–7. [in Russian]
  31. Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010; chap 50.
  32. Gasparetto M, Pescarin M, Guariso G. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Availabilities. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 186734.
  33. 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.
  34. Курилович С., Чекалина Е., Белковец А., Щербаква Л. Антисекреторная активность эзомепразола (Эманера®) у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. *Врач.* 2015; 8: 35–40. / Kurilovich S., Chekalina E., Belkovets A., Shcherbakova L. Antisekretornaya aktivnost' ezomeprazola (Emanera®) u patientsov s kislotozavisimymi zabolevaniiami. *Vrach.* 2015; 8: 35–40. [in Russian]
  35. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (6): 1983–8.
  36. Grisham MB, Jourde'heuil D, Wink DA. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism – implications in DNA damage and mutagenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl. 1): 3–9.
  37. Williamson R, Pipkin GA. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of Helicobacter pylori? In: *Helicobacter Pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure* 1998. Ed. by R.H.Hunt, G.N.J.Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998; p. 416–25.
  38. 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.
  39. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дидцитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперимент. 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. *Ekspieriment. i klin. gastroenterologiya.* 2012; 8: 92–7. [in Russian]
  40. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 1: 87–9. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 1: 87–9. [in Russian]
  41. Uygun A, Ozel AM, Sivri B et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate Helicobacter pylori in a Turkish population. *Helicobacter* 2012; 17 (6): 486–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**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  
**Парцваниа-Виноградова Екатерина Владимировна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Katrin3108@mail.ru  
**Дичева Диана Тодоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: di.dicheva@yandex.ru  
**Лебедева Екатерина Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: eg.lebedeva@mail.ru  
**Головкина Наталья Леонидовна** – зам. нач. гастроэнтерологического отделения ФКУЗ ГКГ. E-mail: golovkina.natalia.gkg@mail.ru



# Роль антигомотоксических препаратов в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

Е.Б.Грищенко✉

Консультативно-диагностический центр «Медси». 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а

Современный уровень знаний об организме человека и характере протекающих в нем заболеваний дает новый подход к физиологии и патофизиологии проходящих процессов, чтобы обеспечить излечение основного заболевания за счет системного воздействия на всю пораженную сеть, а не только за счет купирования основной симптоматики. Исследования дисрегуляции пораженных систем и их механизмов позволяют понять комплексный характер заболеваний, их патофизиологию, а также оценить ауторегуляторные возможности самого организма и поддержать гомеостаз в условиях меняющихся условий внешней и внутренней среды. Созданная Х.-Х.Реккевегом теория гомотоксикологии во многом перекликается с современными прогрессивными научно-медицинскими понятиями системной медицины. Антигомотоксические препараты плавно интегрируются в системную и биорегуляторную медицину и могут применяться в качестве базисной терапии либо в сочетании с классической аллопатической терапией.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, GALT-система, гомотоксины, антигомотоксические препараты, Мукоза композитум.

✉katerinastepp@mail.ru

**Для цитирования:** Грищенко Е.Б. Роль антигомотоксических препаратов в комплексном лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 37–41.

## The role of the antihomotoxic medications in treatment of diseases of the gastrointestinal tract

E.B.Grishchenko✉

Advisory Diagnostic Center "Medsi". 123056, Russian Federation, Moscow, Gruzinskii per., d. 3a

Current knowledge about the human body and the nature of the proceeding in its disease provides a new approach to the physiology and pathophysiology of the processes taking place in order to ensure recovery of the underlying disease by systemic exposure to the entire affected network, not only due to the relief of the primary symptoms. Researching the dysregulation of affected systems and their mechanisms allows us to understand the complex nature of the diseases, their pathophysiology, and to assess autoregulatory capabilities of the organism and to maintain homeostasis in the face of changing conditions of external and internal environment. Established by H.-H.Reckeweg, the theory of homotoxicology has much in common with modern advanced scientific and medical concepts of the medical system. Antihomotoxic drugs smoothly integrated into the system and bioregulatory medicine and can be used as basic therapy or in combination with classical allopathic therapy.

**Key words:** gastrointestinal tract, the GALT-system homotoxins, antihomotoxic medications, Mucosa compositum.

✉katerinastepp@mail.ru

**For citation:** Grishchenko E.B. The role of the antihomotoxic medications in treatment of diseases of the gastrointestinal tract. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 37–41.

Как направления медицинской науки гомотоксикология и антигомотоксическая терапия в своей основе опираются на изучение сложных взаимосвязей в системах живых организмов, исходя из наблюдения целого ряда жизненных феноменов.

Значение слова «гомотоксикология» определено двумя его составляющими: «homo» – человек и «toxicon» – имеющий отношение к токсинам, ядам.

На сегодняшний день гомотоксикология является медицинской теоретической концепцией, основанной на представлениях о накоплении токсинов в организме и их повреждающем действии на ткани. В основной части она представляет собой сплав принципов классической гомеопатии с включением понятия системы основной регуляции, под которой понимают локальные регуляторные возможности основной системы в сочетании с нервными, гормональными и гуморальными регуляторными системами более высокого уровня.

Используя достижения молекулярной биологии, биохимии, патофизиологии, токсикологии, гомеотоксикология является связующим звеном между классической гомеопатией и традиционной аллопатической медициной

Основателем этого достаточно молодого направления, посвященного комплексному воздействию на организм человека, стал немецкий врач, доктор медицинских наук Ханс-Хайнрих Реккевег, родившийся в 1905 г. в Херфорде. Его основные труды: «Гомотоксикология как синтез достижений медицинской науки», «Материя медика и антигомотоксическая гомеопатия», «Проблемы рака» и др. – переведены на многие языки. Уже в годы учебы в Вюрцбургском университете Х.-Х.Реккевег начал проводить фармаколо-

гические и токсикологические опыты с применением гомеопатических и аллопатических препаратов. Позже личный опыт помог ему при составлении рецептур комплексных препаратов и потенцированных аллопатических средств.

С 1929 г. Х.-Х.Реккевег посещает курсы гомеопатии при Берлинской академии и становится членом Берлинского союза врачей-гомеопатов. В 1932 г. он открывает собственную гомеопатическую практику. Фиксируя многочисленные симптомы заболеваний и анализируя связь между ними, Реккевег начинает разработку собственных комплексных рецептур. Когда их число достигло 26, он решил основать свою собственную фирму и производство для выпуска своих гомеопатических препаратов. Фирма получила название «Heel» – аббревиатура латинского выражения «Herba est ex luce», что означает «Растение из света».

После начала Второй мировой войны 21 февраля 1940 г. Х.-Х.Реккевег был призван в армию. Он не поддерживал режим национал-социалистов и не вступил в Союз врачей – членов НСДАП, поэтому был отправлен в штрафную роту. Позже его направили в большой госпиталь, где он и прослужил до конца войны, приобретя дополнительно большие познания в хирургии. И только в 1948–1949 гг., продолжая активные опыты с гомеопатическими средствами, Реккевег создал свое учение о гомотоксинах – гомотоксикологию.

С точки зрения гомотоксикологии, согласно теории Х.-Х. Реккевега [1, 2]:

- Заболевание рассматривается как биологически целесообразный процесс защиты организма от экзогенных и эндогенных гомотоксинов или попытка компенсации

нанесенных ими повреждений, т.е. попытка организма привести себя в состояние биологического равновесия.

- Исходя из этого симптомы заболевания являются видимыми проявлениями защитных реакций организма, направленных на нейтрализацию и выведение гомотоксинов; поэтому задачей лечения является облегчение симптомов, а не их подавление.
- Выздоровлением считаются процесс освобождения организма от гомотоксинов и устранение вызванных ими поражений.
- Здоровье с позиции гомотоксикологии представляет собой состояние свободы организма от гомотоксинов и отсутствия вызванных ими функциональных или органических поражений.

Развитие заболеваний в организме происходит в результате истощения резервов нейтрализации и выведения гомотоксинов, депонирования последних в так называемом межклеточном матриксе. А в случае продолжающегося накопления гомотоксинов и исчерпания возможности в депонировании наступает импрегнация гомотоксинами межклеточного матрикса, ведущая, в свою очередь, к дегенерации клеток, тканей и органов вплоть до появления новообразований и летального исхода. Эти процессы развития патологических изменений в организме Х.-Х.Реккевег объединил в стройную систему [2].

Таким образом, согласно теории гомотоксикологии, динамика развития заболевания и его прогноз в решающей степени зависят от состояния межклеточного матрикса и системы основной регуляции.

Гомотоксин – материальные (химические/биохимические) и нематериальные (физические/психические) факторы, которые могут вызвать у человека нарушения здоровья. В качестве гомотоксина может выступать любой патологический фактор, обуславливающий регуляторные нарушения и оказывающий токсическое воздействие на биосистему человеческого организма, т.е. он может иметь экзогенное или эндогенное происхождение.

В свою очередь, антигомтоксическая терапия – это холистическая концепция лечения, базирующаяся на принципах гомотоксикологии. Первостепенной задачей антигомтоксической терапии является воздействие на саморегуляционные механизмы.

С гомеопатией антигомтоксическую терапию объединяют гомеопатическая технология изготовления препаратов, а также направленность терапии на лечение не болезни, а больного, т.е. целостный (холистический) подход.

Диагноз академической медицины является дополнительным (но не основным) источником информации. За счет этого «синтетического» способа постановки диагноза, впитавшего эмпирический и объективный потенциалы, удастся лучше понять, на чем основаны регуляционные нарушения у данного пациента. Объединение этих звеньев – гомеопатии и регуляционной медицины и медицины академической – в одну цепь позволяет практически реализовывать симптоматическое назначение антигомтоксической терапии.

Целями этой терапии являются:

- а) профилактика заболеваний;
- б) дезинтоксикация систем организма;
- в) регенерация систем органов;
- г) регуляция симптоматики.

В настоящее время в медицинской науке происходит сдвиг парадигмы. С приходом компьютеризации и возможности моделирования сложных взаимодействий зародились системная биология и на более позднем этапе – системная медицина. Биорегуляционная системная медицина как логическое продолжение и усовершенствование теории гомотоксикологии использует наличие собственных ауторегуляторных возможностей организма в качестве основного фокуса терапевтического воздействия.

Лечение и разработка новых лекарственных препаратов нацелены на нарушенные функциональные модули, являющиеся подводной частью айсберга заболевания, вместо того чтобы только уменьшать последствия нарушений.

Ауторегуляция живого организма является свойством множества взаимосвязанных механизмов, организованных в так называемые биологические (молекулярные, межклеточные, межтканевые и т.д.) сети. Терапевтической мишенью для воздействия на ауторегуляцию являются именно эти сети, в отличие от аллопатической медицины, где терапевтической мишенью является одна молекула в одной молекулярной цепи (например, фермент). При этом препараты в основном направлены на конечные результаты сетевых возмущений для каждого из заболеваний (симптом, отдельные пораженные молекулярные механизмы), а не на нарушенные сети в целом.

Антигомтоксические препараты (АГП) как биорегуляционные средства могут назначаться либо независимо друг от друга, либо в разных сочетаниях, особенно при наличии хронического заболевания с множественными возмущениями в биологических сетях и сопутствующими каскадными нарушениями функций организма.

АГП – комплексные соединения, составленные из компонентов растительного, животного и минерального происхождения, приготовленных по гомеопатическим технологиям. Действие АГП направлено на коррекцию состояния межклеточного матрикса (возвращение его в состояние золья) как базового патогенетического звена развития всех хронических заболеваний. Элиминация гомотоксинов из матрикса осуществляется за счет дренажного действия АГП. Нормализация регуляторных (иммунонейроэндокринных) процессов на уровне матрикса вследствие его освобождения от гомотоксинов является частью регулирующего действия АГП.

Поскольку лечение проводится согласно принципу «помочь организму вылечить себя», ясно, что данный подход диаметрально противоположен общепринятой официальной медицинской доктрине, которая практически на молекулярном уровне разыскивает прямые и объективные причинно-следственные связи между заболеванием и его этиологическим фактором. После обнаружения причины патологического процесса воздействие осуществляется с помощью точно подобранной дозы препарата (отвечающей принципу «ключ – замок») с целью устранения основных симптомов заболевания.

Сочетание АГП с аллопатическими препаратами позволяет снизить дозировку последних, уменьшить их некоторые побочные эффекты.

На сегодняшний день безопасность и эффективность данного вида лечения подтверждена многочисленными научными и клиническими многоцентровыми исследованиями, в которых участвовали десятки тысяч пациентов, более чем 70-летним практическим опытом.

### Антигомтоксическая терапия в гастроэнтерологии

В клинической практике при сочетанной патологии практически всегда имеется разной степени выраженности несостоятельность функций пищеварительной системы – ключевого звена в системе поддержания гомеостаза и обеспечения способности организма к выздоровлению. Исходя из этого именно антигомтоксический компонент фармакотерапии заболеваний органов пищеварения следует рассматривать шире – как общетерапевтический перспективный подход к повышению качества жизни пациентов с любой патологией.

Особую роль могут сыграть АГП, оказывающие разностороннее терапевтическое действие на различные патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронических патологических процессов желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ), имеющих длительное, подчас прогрессирующее течение. Эти заболевания, как правило, требуют долгосрочных курсов медикаментозной терапии большим количеством аллопатических препаратов с развитием целого ряда побочных эффектов, результатом чего может служить отмена препарата или значительная коррекция дозировки, снижающая эффективность лечения и вызывающая более быстрое рецидивирование или прогрессирование процесса.

Возникающие сложности в проведении стандартной терапии у пациентов с заболеваниями ЖКТ обуславливают поиск новых подходов к терапии подобных заболеваний и создают предпосылку для более пристального внимания к АГП в качестве монотерапии или комплексного лечения пациентов гастроэнтерологического профиля.

Поскольку АГП представляют собой гомеопатические комплексы, содержащие малые дозы веществ растительного, животного и минерального происхождения, практически полностью нивелируется токсическое и аллергическое воздействие на организм пациента. При назначении АГП врач не сталкивается с ограничениями, связанными с возрастом пациента (назначение препаратов возможно от рождения до глубокой старости), наличием беременности, грудного вскармливания, продолжительностью терапии, приемом других аллопатических средств.

### Антигомотоксическая терапия нарушений функций и микроэкологии слизистых оболочек

Важную роль в понимании механизмов действия АГП играют современные представления о физиологии слизистых оболочек организма, прежде всего кишечника, имеющего ключевое значение в механизмах иммунной системы, которая наряду с кислотным желудочным барьером и активной моторикой является мощным механизмом пищеварительного тракта для поддержания относительного постоянства внутренней среды.

Кишечник – это самый большой иммунный орган человеческого организма:

- Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой оболочке кишечника.
- Около 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани и клеток.
- Каждый метр кишечника взрослого человека содержит около  $10^{10}$  лимфоцитов.
- Морфологически иммунная система, ассоциированная с кишечником (gult associated lymphoid tissue – GALT), представлена структурными элементами (солитарные лимфатические фолликулы, пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы) и связанными с ними (а также относительно изолированными) клеточными элементами (интраэпителиальные лимфоциты, лимфоциты в Lamina propria, лимфоциты в фолликулах, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты).

Главной функцией GALT-системы являются распознавание и устранение антигенов или формирование иммунологической толерантности к ним, что является важнейшим условием существования ЖКТ как барьера на границе внешней и внутренней среды. Поскольку пища и нормальная кишечная микрофлора являются антигенами, они не должны восприниматься как нечто враждебное и вызывать воспалительного ответа, что обеспечивается рядом сложных механизмов.

GALT, с одной стороны, отделяет уже известных ей опасных возбудителей от нормальной микрофлоры кишечника, с другой – сталкиваясь с неизвестными ей агентами, поступающими вначале в незначительных количествах, готовит иммунную систему к их массивному поступлению [3]. Этот процесс нарушается, когда изменяются соотношения между нормальной и патологической микрофлорой

кишечника, что бывает в состоянии нарушения микробиоценоза. В таких случаях происходит усиление так называемого «информационного шума» и слабые сигналы некоторых новых потенциально патологических агентов на этом фоне не различаются. Факторы специфической защиты (иммуноглобулин А – IgA) не вырабатываются.

Отмечающийся за последние десятилетия рост аллергических заболеваний в индустриально развитых странах, по одной из гипотез, связан со снижением воздействия микробных антигенов в результате изменения образа жизни, чрезмерного использования антисептиков в быту и активной вакцинации. Вероятно, происходит переключение Th-лимфоцитов с Th1 на Th2, что может способствовать возникновению пищевых аллергий.

Таким образом, состояние слизистых оболочек является важным фактором поддержания здоровья, создавая защитный барьер от воздействия не только патогенной микрофлоры, но и целого ряда повреждающих факторов.

Многочисленные факторы, среди которых не последнюю роль играют ятрогенные (антибиотики, сульфаниламиды, глюкокортикоиды, слабительные и др.), а также нерациональное питание, экзотоксины, нарушения моторики кишечника, нарушают кишечный микробиоценоз. Это может служить прямой или косвенной причиной возникновения или поддержания заболеваний, которые проходят с отклонениями в иммунологическом статусе.

В случае недостаточного развития асептической защиты слизистых оболочек (секреторный IgA) и неэффективности микробиологического барьера слизистые оболочки более легко подвергаются заселению патогенными микроорганизмами, что может служить причиной хронической рецидивирующей инфекции не только гастроинтестинального, но и урогенитального, дыхательного тракта и т.д.

У больных с функциональными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника) отмечаются аномальная кишечная моторика, нарушения процессов секреции в кишечнике, изменения висцеральной чувствительности. При синдроме раздраженного кишечника как тонкая, так и толстая кишка проявляют повышенную реактивность в виде кишечного спазма, замедления или ускорения моторики в ответ на воздействие различных раздражителей, включая лекарственные препараты и даже пищу. Помимо перечисленных факторов существенную роль при этом заболевании играет нарушенный микробный состав в просвете тонкой и толстой кишки. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов поддерживают раздраженное состояние кишечника, способствуют нарушению гидролиза сахаров, жиров, белков.

При хронических воспалительных заболеваниях кишечника помимо иных патогенных факторов дискутируется вопрос о роли бактериальных или вирусных инфекций. Компоненты непатогенной кишечной флоры также могут участвовать в формировании этого процесса.

АГП за счет содержания в них в низких концентрациях многочисленных антигенов оказывают тренирующее воздействие на GALT, воспроизводя процесс, аналогичный первым этапам иммунологической вспомогательной реакции, но завершается она не синтезом противовоспалительных цитокинов, а синтезом секреторного IgA и неизбежной стимуляцией клеток, осуществляющих фагоцитоз (моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов) и естественных киллеров. Присутствие в ряде препаратов органических компонентов обеспечивает расширение антигенного спектра (включая дериваты естественной кишечной микрофлоры).

Антигомотоксическое лечение в качестве самостоятельной терапии может быть применено при самых разных по характеру патологических процессах в органах ЖКТ – от функциональных расстройств до серьезной органической патологии. При этом оптимальная стратегия применения



АГП базируется на максимальном учете субъективных и объективных признаков в клинической картине пациента и особенностей патогенеза заболевания.

### Мукоза композитум в комбинированной терапии заболеваний ЖКТ GALT-системы

Мукоза композитум – это комплексное средство, созданное на основе вытяжек из слизистых оболочек различной локализации, приготовленных по стандартам гомеопатической технологии (согласно требованиям Немецкой гомеопатической фармакопеи) с соблюдением всех требований надлежащей производственной практики. Оно эффективно поддерживает функцию таких систем, как цитохром P450, р-гликопротеин и катион/анион-транспортная система, – важных элементов различных фаз детоксикации, является средством для восстановления ба-зисных оболочек.

Мукоза композитум (ампулированная лекарственная форма) обладает выраженными биостимулирующими и иммуномодулирующими свойствами. Широкий спектр терапевтического воздействия, включающий также противовоспалительный, спазмолитический и регенерирующий эффекты, возможен благодаря оптимальному сочетанию индивидуальных свойств 36 потенцированных компонентов, входящих в его состав.

### Дозировка и способ применения

Вводится препарат парентерально, что обеспечивает быстрое создание концентрации препарата в организме, не зависит от приема пищи и возможных нарушений всасывания. Возможны сочетания как с классическими гомеопатическими препаратами, так и с традиционными аллопатическими средствами.

Разовая доза:

- для взрослых и детей старше 6 лет – по 1 ампуле (2,2 мл);
- для детей: новорожденным и до 1 года – 0,4 мл; с 1 до 3 лет – 0,6 мл; с 3 до 6 лет – по 1,1 мл.

Препарат следует применять от 1 до 3 раза в неделю внутримышечно, внутрикожно, подкожно (в том числе сегментарно, в точки акупунктуры), при необходимости внутривенно; в острых случаях – ежедневно, в течение 2–3 дней. При невозможности парентерального введения используется прием в виде «питьевых ампул».

Эффективность перорального приема была продемонстрирована в комплексной терапии эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В исследовании пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе в состав стандартной терапии был включен препарат Мукоза композитум. Контрольная группа получала комплекс стандартной терапии, включавший ингибиторы протонной помпы, антациды и прокинетики. Полученные данные свидетельствовали о том, что включение АГП способствовало более быстрому регрессу заболевания, улучшению результатов эндоскопического контроля и показателей качества жизни пациента. Кроме того, применение препарата Мукоза композитум позволило увеличить период ремиссии [4–6].

Доказана эффективность применения комбинации Мукоза композитум с препаратом Микокс и противовоспалительным средством Гастрikumель при восстановлении кишечного микробиоценоза с кандидозным обсеменением [7].

Несмотря на успехи современной фармакопеи, профилактические мероприятия и проведение эрадикационной терапии, остается актуальной проблема терапии эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ.

Клинически оправдано сочетание препарата с дренажными средствами (Лимфомиозот), универсальным противовоспалительным препаратом Траумель С, иммуномодулирующими и дренажными средствами, такими как Эхи-

нацея композитум и др. Эффективность подобных комбинаций доказана в целом ряде исследований, о которых будет сказано ниже.

Так, в качестве возможной альтернативы в терапии эрозивных гастродуоденитов, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, эффективным оказалось применение триады АГП (Лимфомиозот, Мукоза композитум, Траумель С). В исследованиях продемонстрирована достаточно высокая эффективность этой группы лекарственных средств, сопоставимая со стандартной эрадикационной терапией, включающей два антибактериальных препарата (амоксциллин + фуразолидон) [4].

Подобный вариант терапии представляет интерес у широкого круга пациентов, у которых по ряду причин назначение аллопатической терапии сопряжено с высокими рисками. Это, в первую очередь, больные с отягощенным аллергическим анамнезом, особенно в отношении антибактериальных препаратов; пожилые пациенты с сочетанной патологией внутренних органов, сопровождаемой приемом аллопатических препаратов с возможным гепато- и нефротоксическим компонентом.

Мукоза композитум в комплексе с другими АГП, такими как Траумель С, Лимфомиозот, Гастрikumель, Коэнзим композитум, нашла широкое применение при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов ЖКТ на фоне стандартного лечения [4, 8, 9].

Эффективность данных АГП в условиях терапевтического стационара показана в отношении пациентов с язвенной болезнью в стадии обострения с локализацией процесса в двенадцатиперстной кишке (ДПК) [7].

Комбинированная терапия язвенной болезни ДПК приводила к достаточно быстрому купированию болевого синдрома, а при пальпации в эпигастриальной и пилородуоденальной зоне локальная болезненность в 50% случаев исчезала через 2 нед от начала лечения. К тому же сроку по данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии практически у всех больных восстанавливалась функция кардиального жома, были полностью ликвидированы воспалительные явления и эпителизированы эрозии в пищеводе и антральном отделе желудка, устранены функциональные нарушения привратника. У большинства пациентов на 3-й неделе терапии в ДПК на месте язвенных дефектов (от 0,5 до 1,0 см по большому размеру) констатировалось образование функционально полноценных рубцов, не деформирующих стенку кишки, а к концу 4-й недели у всех пациентов процесс рубцевания благополучно завершился [5, 10].

Данные, полученные Е.А.Рурой и соавт. [11], в педиатрической практике при терапии детей с язвенным поражением слизистой оболочки ЖКТ подтвердили более быстрое купирование клинической симптоматики, улучшение состояния слизистых оболочек желудка и ДПК.

Препарат Мукоза композитум показан при геморрагических осложнениях язвенного процесса, склонности к рубцовой деформации и при сниженной общей реактивности пациента. В сочетании с другими комплексными АГП (Гастрikumель, Дуоденохель) Мукоза композитум существенно повышает процент пациентов со стабильным состоянием по данным катamnестических клинико-лабораторных наблюдений, проводимых каждые 6 мес в течение 2 лет [3, 5, 11].

Показана целесообразность курсового лечения препаратом Мукоза композитум пациентов после эндоскопического лечения полипоза кишечника. Назначение препарата сразу после удаления полипов способствует профилактике рецидивов [12].

### Заключение

Таким образом, высокоэффективными средствами в терапии целого ряда заболеваний ЖКТ являются комплексные АГП. Воздействуя на многочисленные патогенетиче-



ские звенья при патологии органов пищеварения и обладая выраженным морфофункциональным потенциалом, они позволяют повысить эффективность протоколов лечения заболеваний ЖКТ. АГП не только способствуют восстановлению или повышению функциональной активности ЖКТ, но и обеспечивают физиологически выгодную репарацию различных по глубине язвенных дефектов, причем данные эффекты АГП могут быть достигнуты как в качестве монотерапии, так и на фоне стандартной терапии. Биорегуляционный подход к терапии заболеваний ЖКТ позволяет значительно расширить рамки медикаментозного лечения больных с различной патологией органов пищеварения как в амбулаторных условиях, так и в специализированных стационарах, реабилитационных центрах.

#### Литература/References

1. Реккевер Х.-Х. Гомеопатическая антигомтоксикология. Систематизированное практическое лекарствоведение. Смоленск: Гомеопатическая медицина. / Reckeweg H.-H. Gomeopatischekaia antigomtoksikologija. Sistematizirovannoe praktičeskoe lekarstvovedenie. Smolensk: Gomeopatischekaia meditsina. [in Russian]
2. Хайне Х. Учебник биологической медицины. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2008. / Khaine Kh. Uchebnik biologičeskoj meditsiny. Per. s nem. M.: Arnebiia, 2008. [in Russian]
3. Бабак О.Я. Антигомтоксическая терапия в клинике внутренних болезней. Руководство для врачей. К.: Книга плюс, 2006. / Babak O.Ia. Antigomtoksicheskaia terapiia v klinike vnutrennikh boleznei. Rukovodstvo dlia vrachei. K.: Kniga plius, 2006. [in Russian]
4. Макарова Л.П. и др. Эффективность антигомтоксических препаратов в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Биол. терапия. 2007; 2: 25–8. / Makarova L.P. i dr. Effektivnost' antigomtoksicheskikh preparatov v kompleksnom lechenii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Biol. terapiia. 2007; 2: 25–8. [in Russian]
5. Мойсеенко В.А. Mucosa compositum в лечении эрозивного первичного хронического гастродуоденита. Биол. терапия. 2000; 4: 21–4. / Moiseenko V.A. Mucosa compositum v lechenii erozivnogo pervichnogo khronicheskogo gastroduodenita. Biol. terapiia. 2000; 4: 21–4. [in Russian]
6. Подколзин А.А., Гуревич К.Г. Действие биологически активных веществ в малых дозах. М.: КМК, 2002. / Podkolzin A.A., Gurevich K.G. Deistvie biologičeski aktivnykh veshchestv v malykh dozakh. M.: KMK, 2002. [in Russian]
7. Мойсеенко В.А. Восстановление кишечного микробиоценоза при дисбиозе с кишечным обсеменением. Биол. терапия. 2007; 3: 44–6. / Moiseenko V.A. Vosstanovlenie kishchnogo mikrobiotsenoza pri disbioze s kishchnym obsemeneniem. Biol. terapiia. 2007; 3: 44–6. [in Russian]
8. Антигомтоксическая терапия заболеваний внутренних органов. Руководство для врачей. Под ред. В.Ф.Москаленко, Б.К.Шамугия. К.: Книга плюс, 2008. / Antigomtoksicheskaia terapiia zabolevanii vnutrennikh organov. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.F.Moskalenko, B.K.Shamugiia. K.: Kniga plius, 2008. [in Russian]
9. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М.: РАМН, 2008. / Epshtein O.I. Sverkhmalnye dozy. Istoriia odnogo issledovaniia. M.: RAMN, 2008. [in Russian]
10. Александрова В.А., Ковалева О.Б. Сравнительная эффективность стандартного и гомеопатического лечения детей с хроническим гастродуоденитом в условиях дневного стационара. Биол. медицина. 2009; 1: 33–9. / Aleksandrova V.A., Kovaleva O.B. Sravnitel'naia effektivnost' standartnogo i gomeopaticheskogo lecheniia detei s khronicheskim gastroduodenitom v usloviakh dnevnogo statsionara. Biol. meditsina. 2009; 1: 33–9. [in Russian]
11. Рура Е.А., Ильенко Л.И., Мухина Ю.Г. Возможности антигомтоксической терапии при лечении язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. Биол. медицина. 2011; 2: 32–7. / Rura E.A., Il'enko L.I., Mukhina Yu.G. Vozmozhnosti antigomtoksicheskoi terapii pri lechenii yzvennykh porazhenii verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detei. Biol. meditsina. 2011; 2: 32–7. [in Russian]
12. Шалауров О. К вопросу о лечении и профилактике полипоза кишечника. Биол. терапия. 2008; 1: 23–4. / Shalaurov O. K voprosu o lechenii i profilaktike polipoza kishchelnika. Biol. terapiia. 2008; 1: 23–4. [in Russian]
13. Heel. Общая терапия. 2014; с. 20–2. / Heel. Obshchaia terapiia. 2014; s. 20–2. [in Russian]
14. Марьяновский А.А., Шилов А.М. Антигомтоксическая терапия заболеваний пищеварительного тракта. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014; 1 (13). / Mar'ianovskii A.A., Shilov A.M. Antigomtoksicheskaiia terapiia zabolevanii pishchevaritel'nogo trakta. Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologija. 2014; 1 (13). [in Russian]
15. Песонина С.П., Васильев Ю.В., Черных А.А. Гомотоксикология – связующее звено между гомеопатией и научной медициной. Актуальные вопросы антигомтоксической терапии препаратами фирмы «Heel». СПб.: Центр гомеопатии, 2003. / Pesonina S.P., Vasil'ev Yu.V., Chernykh A.A. Gomotoksikologija – sviaziushchee zveno mezhdu gomeopatiei i nauchnoi meditsinoi. Aktual'nye voprosy antigomtoksicheskoi terapii preparatami firmy «Heel». SPb.: Tsentr gomeopatii, 2003. [in Russian]
16. Комплексные антигомтоксические препараты. Справочник. Киев: Каскад-Медикал, 2004. / Kompleksnye antigomtoksicheskie preparaty. Spravochnik. Kiev: Kaskad-Medikal, 2004. [in Russian]
17. Корпачев В.В. Фундаментальные основы гомеопатической фармакотерапии. Киев: Четверта хвиля, 2005. / Korpachev V.V. Fundamental'nye osnovy gomeopaticheskoi farmakoterapii. Kiev: Chetverta khvilia, 2005. [in Russian]
18. Reckeweg H.H. Was ist Krankheit. Biol Med 1974; 3 (3): 79–82.
19. Рекевер Г.-Г. К вопросу об определении заболевания. Биол. медицина. 2008; 2: 4–5. / Rekeveg G.-G. K voprosu ob opredelenii zabolevaniia. Biol. meditsina. 2008; 2: 4–5. [in Russian]
20. Комлева Н.Е. и др. Изучение эффективности препарата Мукоза композитум в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Биол. медицина. 2016; 1: 42–4. / Komleva N.E. i dr. Izuchenie effektivnosti preparata Mukoza kompozitum v kompleksnoi terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Biol. meditsina. 2016; 1: 42–4. [in Russian]
21. Бьянки И. Гериатрия и гомотоксикология. Пер. с англ. М.: Арнебия, 2002. / B'ianki I. Geriatriia i gomotoksikologija. Per. s angl. M.: Arnebiia, 2002. [in Russian]
22. Ильенко Л.И., Гребенников В.А., Сувальская Н.А., Кубрин А.В. Опыт использования препарата Мукоза композитум в комплексной терапии дыхательной недостаточности у новорожденных. Биол. медицина. 2007; 2: 27–30. / Il'enko L.I., Grebennikov V.A., Suvaf'skaia N.A., Kubrin A.V. Opyt ispol'zovaniia preparata Mukoza kompozitum v kompleksnoi terapii dykhatel'noi nedostatocnosti u novorozhdennykh. Biol. meditsina. 2007; 2: 27–30. [in Russian]
23. Лисяный Н.И., Пнедкова И.А., Скитяк С.А. Лечение инфекционно-воспалительных осложнений у больных нейрохирургического профиля антигомтоксическими препаратами. Биол. терапия. 2001; 2: 41–4. / Lisiany N.I., Gnedkova I.A., Skitiak S.A. Lechenie infektsionno-vozpallitel'nykh oslozhnenii u bol'nykh neirokhirurgicheskogo profilia antigomtoksicheskimi preparatami. Biol. terapiia. 2001; 2: 41–4. [in Russian]
24. Григорова И.А., Некрасова Н.А., Копитко Ж.В. и др. Применение препарата Церебрум композитум Н при ишемическом инсульте в остром и отдаленных периодах и при последствиях черепно-мозговой травмы. Биол. терапия. 2007; 4: 38–41. / Grigorova I.A., Nekrasova N.A., Kopit'ko Zh.V. i dr. Primenenie preparata Tserebrum kompozitum N pri ishemicheskom insul'te v ostrom i otdalennykh periodakh i pri posledstviakh cherepno-mozgovoi travmy. Biol. terapiia. 2007; 4: 38–41. [in Russian]
25. Биологическая медицина. Научные взгляды, лекарственные средства и терапевтические методы. Под ред. Ф.Шмида. Баден-Баден: Ауриелиа-Верлаг, 1990. / Biologičeskaia meditsina. Nauchnye vzgliady, lekarstvennye sredstva i terapevticheskie metody. Pod red. F.Shmida. Baden-Baden: Aureliia-Verlag, 1990. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Грищенко Екатерина Борисовна – канд. мед. наук, КДЦ «Медси». E-mail: katerinasteppe@mail.ru

# Применение ацеклофенака (Аэртал) на ранних стадиях гонартроза

Н.В.Загородний, А.Н.Ивашкин, А.Р.Закирова✉, Т.О.Скипенко

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;  
ГБУЗ Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения г. Москвы. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Цель данного исследования – оценка эффективности и безопасности применения препарата Аэртал® в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях. В группу исследования вошли пациенты с гонартрозом I–II стадии. Репрезентативная группа состояла из 80 пациентов (43 женщины и 37 мужчин), средний возраст составил 58 лет. Все исследуемые были рандомизированы на две группы консервативного лечения (А и В). Пациенты либо получали Аэртал® 100 мг 2 раза в день, либо диклофенак 75 мг 2 раза в день в течение 6 нед. Среднее значение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для оценки интенсивности болевого синдрома в группе А составило 7,4, в группе В – 7,6. После 6 нед консервативного лечения индекс ВАШ снизился до 3,8 в группе А и 5,4 – в группе В, показывая значительное снижение интенсивности боли. Значение индекса Western Ontario McMaster (WOMAC) в группе А  $31,68 \pm 12,41$  ( $>40$ ), в группе В  $36,17 \pm 10,32$  ( $>40$ ). Аналогичным образом индекс WOMAC снизился до 6,28 в группе А и 19,42 – в группе В, что показывает значительное снижение затруднений в повседневной физической деятельности, в том числе улучшение качества жизни пациентов. Результаты данного исследования выявили более благоприятный профиль безопасности группы В (Аэртал®) по сравнению с группой А (диклофенак) на фоне практически равнозначной эффективности препаратов обеих групп. При этом Аэртал® обладает значительно лучшей желудочно-кишечной переносимостью, чем диклофенак. Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе нестероидного противовоспалительного препарата врачом-ортопедом являются его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость.

**Ключевые слова:** гонартроз, коленный сустав, ацеклофенак (Аэртал).

✉ arthro@mail.ru

**Для цитирования:** Загородний Н.В., Ивашкин А.Н., Закирова А.Р., Скипенко Т.О. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 42–45.

## Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint

N.V.Zagorodniy, A.N.Ivashkin, A.R.Zakirova✉, T.O.Skipenko

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;  
City Clinical Hospital №31 of the Department of Health of Moscow. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

The purpose of this study was in the assessment of the efficacy and safety of Aertal® in patients with knee OA in its early stages. The study group consisted of patients with gonarthrosis stage I–II. Representative group consisted of 80 patients (43 women and 37 men), mean age was 58 years. All subjects were randomized to conservative treatment groups (A and B). Patients received either Aertal® 100 mg 2 times a day, or diclofenac 75 mg 2 times a day for 6 weeks. The average value of the visual analogue scale (VAS) for pain intensity estimates in group A was 7.4, group B – 7.6. After 6 weeks of conservative therapy VAS index fell to 3.8 in group A and 5.4 – in group B, showing a significant reduction in pain intensity. The Western Ontario McMaster (WOMAC) index in group A was  $31,68 \pm 12,41$  ( $>40$ ), in the group B  $36,17 \pm 10,32$  ( $>40$ ). Similarly, the WOMAC index fell to 6.28 in group A and to 19.42 – in group B, which shows a significant decrease of difficulty in daily physical activities, including improving the quality of life of patients. The results of this study showed a favorable safety profile in the group B (Aertal®) compared with group A (diclofenac), against the background of almost equivalent efficacy of both groups. Thus Aertal® has much better gastrointestinal tolerability than diclofenac. Based on the data, it can be stated that the key issue in choosing NSAID orthopedic surgeon is its high clinical efficacy, safety, and well-tolerated.

**Key words:** arthrosis, knee joint, aceclofenac (Aertal).

✉ arthro@mail.ru

**For citation:** Zagorodniy N.V., Ivashkin A.N., Zakirova A.R., Skipenko T.O. Use of aceclofenac (Aertal) in early stages arthrosis of the knee joint. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 42–45.

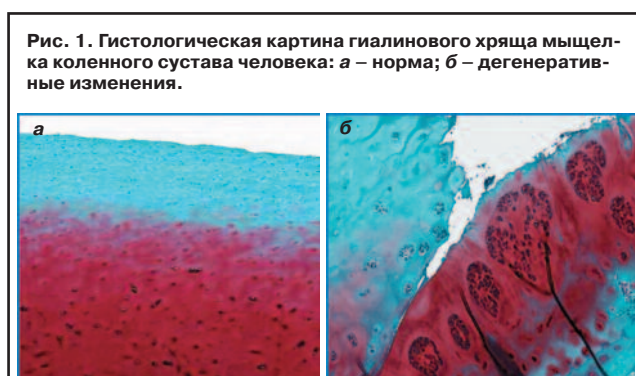
### Введение

В наши дни одной из самых актуальных и недостаточно изученных проблем современной артрологии является лечение заболеваний суставного хряща коленного сустава.

Как известно, независимо от генеза (травма, аваскулярный некроз субхондральной кости и хряща, остеоартроз – ОА, воспалительные ревматические заболевания, рассекающий остеохондрит, или болезнь Кенига) при отсутствии лечения поврежденного гиалинового хряща, обладающего ограниченной способностью к регенерации, в коленном суставе могут возникать распространенные де-

генеративные изменения (рис. 1, 2). Частично поврежденная хрящевая ткань не восстанавливается и в течение длительного времени может находиться в неизменном состоянии, так как не действует механизм запуска регенерации [1].

При дегенеративных заболеваниях коленного сустава в синовиальной жидкости появляются цитокины и фермент



стромелизин, которые в большей степени способствуют дегенерации хряща, чем его восстановлению. По мнению некоторых авторов, одной из основных причин плохого восстановления хряща является малое количество клеток, способных делиться, а основная часть репарации осуществляется за счет внеклеточного матрикса, который почти наполовину составляет основной белок соединительной ткани – коллаген [2]. В область дефекта из субхондрального костномозгового пространства проникают клетки костного мозга, среди которых находятся и стволовые клетки-предшественники хондроцитов. Эти клетки дают начало регенерации хряща, но из-за большого количества клеток гемопоэтического ряда и прочих сопутствующих клеток в области дефекта развивается воспалительная реакция [3]. Вновь образующаяся ткань носит характер скорее соединительнотканной, чем хрящевой, она значительно отличается от нормального хряща по биомеханическим и биохимическим свойствам, чем нарушает гомеостаз синовиальной среды сустава [4].

Считается также, что уже начиная с 30–40-летнего возраста на поверхности суставного хряща коленного сустава (особенно в нагружаемых зонах) обнаруживаются признаки возрастной эволюции – фибрилляции (разволокнения), а при более детальном микроскопическом исследовании можно выявить множественные его разломы и расщепления [5].

Соответственно, нарушение структуры и функции суставного хряща приводит к болевому синдрому (БС), снижению объема движений, деформации коленного сустава и в конечном итоге – к прогрессивной потере хрящевой ткани и необратимым артрозным изменениям [6].

Методом выбора при лечении пациентов с гонартрозом на более поздних стадиях является эндопротезирование коленного сустава. На ранних стадиях, при комплексной консервативной терапии (включающей в себя хондропротекторы как перорально, так и внутрисуставно, физиопроцедуры, лечебные ванны, массаж, лечебное плавание, лечебную физкультуру), важнейшую роль играет снижение БС. Препаратами выбора для лечения БС на ранних стадиях гонартроза являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП хорошо проникают в органы и ткани, особенно в очаг воспаления и синовиальную жидкость (в полости сустава). НПВП выделяются из организма с мочой, некоторые выделяются частично с желчью. Период полувыведения широко варьируется в зависимости от препарата.

Механизм действия НПВП заключается в неизбирательном или же избирательном угнетении (ингибировании) ими разновидностей фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ содержится во многих тканях нашего организма и отвечает за выработку различных биологически активных веществ: простагландинов, простациклинов, тромбксана и др. Простагландины же, в свою очередь, являются медиаторами воспаления, и чем их больше, тем более выражен воспалительный процесс. НПВП, ингибируя ЦОГ, снижают уровень содержания в тканях простагландинов, и воспалительный процесс регрессирует.

Некоторые НПВП обладают рядом достаточно серьезных побочных эффектов, а другие препараты этой же группы таковыми не характеризуются. Это обусловлено особенностями механизма действия, влияния лекарственных веществ на разновидности ЦОГ – ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3 [7].

При лечении БС на ранних стадиях гонартроза широкое применение нашел ацеклофенак (Аэртал®), который был зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2002 г. Препарат является производным фенилуксусной кислоты и применяется для лечения боли и воспаления при ОА, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите. Лечебная доза препарата ацеклофенак

(Аэртал®) составляет 200 мг/сут. Ацеклофенак быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации – 1,25–3 ч. Связь с белками плазмы (альбуминами) – 99%. Ацеклофенак циркулирует главным образом в неизменном виде, основным его метаболитом является 4'-гидроксиацеклофенак. Период полувыведения – 4 ч. Выводится почками, преимущественно в виде гидроксипроизводных (около 2/3 введенной дозы).

Помимо снижения БС немаловажной особенностью данного препарата является его способность проникать в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 57% от уровня концентрации в плазме, и подавлять местную активность, что особенно важно для пациентов с гонартрозом, которые страдают сопутствующими заболеваниями. Кроме того, фармакокинетика Аэртала (ацеклофенака) не меняется с возрастом, что очень важно при назначении его пожилым больным, а биодоступность не снижается при приеме с пищей [8]. Как и другие НПВП, ацеклофенак ингибирует обе изоформы ЦОГ – ключевого фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин (простагландин I<sub>2</sub>), тромбосан А<sub>2</sub>. Подавление активности ЦОГ-2 является одним из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, в то время как снижение активности ЦОГ-1 может приводить к развитию побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9].

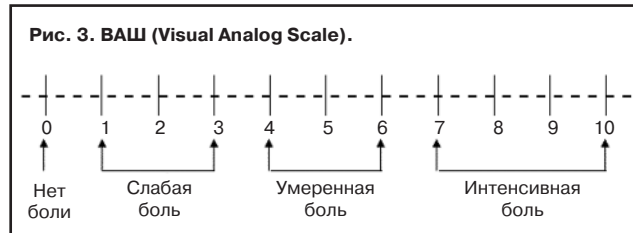
Во многих зарубежных исследованиях доказано, что ацеклофенак (Аэртал®) обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка.

Как известно, одним из побочных эффектов НПВП является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом, в частности при гонартозе. Как известно, интерлейкин-1β (ИЛ-1β) подавляет синтез хондроцитов и инициирует процессы дегенерации хряща в результате усиления высвобождения протеолитических ферментов. В исследованиях зарубежных коллег было доказано, что некоторые неселективные НПВП, такие как индометацин, ибупрофен и другие, при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани [10].

Помимо этого отечественные научные исследования (Н.В.Чичасова, 2005) свидетельствуют о нарастании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [11]. Этим же автором установлено стимулирующее влияние ацеклофенака на синтез антагониста рецепторов ИЛ-1β в человеческих хондроцитах и подавление продукции металлопротеиназ [11].

В нескольких зарубежных исследованиях доказана способность Аэртала (ацеклофенака) ингибировать синтез ряда провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и ИЛ-1β), что имеет важное значение при использовании его как при воспалительных заболеваниях суставов (ревматоидный артрит, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит и др.), так и при ОА. Так, например, в 2001 г. результаты исследования Y.Nengotin и соавт. показали потенциальную способность ацеклофенака оказывать влияние на процессы дегенерации матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1β и стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хряще при ОА [12].

Применение ацеклофенака при гонартрозе является патогенетически обоснованным, так как в исследовании, выполненном *in vitro* на хряще, полученном при оперативном лечении больных ОА, было показано, что использование этого препарата, который приводил к стимуляции синтеза глюкозаминогликанов в хрящевой ткани у боль-



ных ОА, увеличивало число [<sup>3</sup>H]-PG-молекул, участвующих в синтезе простагландинов хряща, а также повышало концентрацию вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты [13]. В другом 8-недельном двойном слепом исследовании у пациентов с ОА коленных суставов (n=240) применяли ацеклофенак и пироксикам. На фоне терапии в обеих группах отмечались существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов согласно индексу тяжести ОА LOSI (Lequense Osteoarthritis Severity Index), однако лучший результат наблюдался у больных, получавших ацеклофенак [14]. Аналогичные результаты были получены и в другом сравнительном исследовании ацеклофенака и пироксикама у больных гонартрозом [15].

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность применения препарата Аэртал® в лечении пациентов с гонартрозом на ранних стадиях.

#### Материал и методы

В группу исследования вошли пациенты с гонартрозом 1–2-й степени, которые соответствовали критериям включения и готовы были дать добровольное информированное согласие. Репрезентативная группа состояла из 80 пациентов (43 женщины и 37 мужчин), пролеченных консервативно на базе ортопедического отделения Городской клинической больницы №31 г. Москвы. Средний возраст исследуемых пациентов составил 58 лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола 40 лет и старше.
2. Диагноз: гонартроз 1–2-й степени.
3. Минимальный индекс по шкале WOMAC (Western Ontario McMaster) – 40 баллов.
3. Минимальный индекс по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 4 и более (рис. 3).

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Пациенты с наличием психических расстройств.
2. Наличие в анамнезе других ревматических заболеваний.
3. Вторичный гонартроз.
4. Наличие в анамнезе гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также желудочно-кишечных кровотечений.
5. Пациенты с нарушением функции почек.
6. Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
7. Беременные и кормящие женщины.
8. Пациенты с наличием гиперчувствительности к ацеклофенаку, диклофенаку или любому другому НПВП.
9. Пациенты, принимающие кортикостероиды, ацетилсалициловую кислоту, варфарин, тиклопидин или любой другой препарат, который воздействует на функцию тромбоцитов.

Все исследуемые были рандомизированы на 2 группы консервативного лечения (А и В). Пациенты либо получали Аэртал® 100 мг 2 раза в день, либо диклофенак 75 мг 2 раза в день в течение 6 нед. В течение скринингового посещения выполнялись медицинский осмотр, опрос и рентгенография коленного сустава. При этом необходимые лабораторные исследования проводились перед введением препарата, а также после завершения курса лечения (в конце 6-й недели).



Клиническое обследование выполнялось в начале исследования (визит 1), при рандомизации и на 2, 4 и 6-й неделе после начала курса консервативной терапии.

Опросник WOMAC был использован с целью анализа полученных данных, оценки результата улучшения качества жизни пациентов. Интенсивность БС оценивали по результатам ВАШ. В конце исследования была выполнена статистическая оценка, результаты были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS.

## Результаты

В исследование были включены 80 пациентов, из них 37 мужчин и 43 женщины, средний возраст которых составил 58 лет. Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы – по 40 пациентов в каждой. В ходе наблюдения при последующих визитах из исследования выбыли 18 пациентов (12 – из группы А и 6 – из группы В). Таким образом, завершили исследование 62 пациента: 28 пациентов из группы А и 34 – из группы В.

Среднее значение по ВАШ для оценки интенсивности БС в группе А составило 7,4, в группе В – 7,6. После 6 нед консервативного лечения индекс ВАШ снизился до 3,8 в группе А и 5,4 – в группе В, показывая значительное снижение интенсивности боли.

Значение индекса WOMAC: в группе А  $31,68 \pm 12,41$  ( $>40$ ), в группе В  $36,17 \pm 10,32$  ( $>40$ ). Аналогичным образом индекс WOMAC снизился до 6,28 в группе А и 19,42 – в группе В, что показывает значительное снижение затруднений в повседневной физической деятельности, в том числе улучшение качества жизни пациентов.

Таким образом, в ходе анализа полученных результатов в исследуемых группах выявлено значительное снижение индексов WOMAC и ВАШ.

1. В группе А (группа диклофенака) значение индекса ВАШ снизилось с 7,409 ( $\approx 7,4$ ) до 3,827 ( $\approx 3,8$ );  $p=0,000$ ; индекс WOMAC снизился с 32,75 до 7,38 ( $p=0,000$ ).
2. В группе В (группа ацеклофенака) значение индекса ВАШ снизилось с 7,618 ( $\approx 7,6$ ) до 5,412 ( $\approx 5,4$ );  $p=0,001$ ; тогда как индекс WOMAC снизился с 37,29 до 21,50 ( $p=0,000$ ), что показывает эффективность обоих препаратов.

Выявлены также значительное снижение тяжести заболевания и улучшение качества жизни пациентов в обеих группах в конце лечения. Однако профиль безопасности в группе А (диклофенак) не был статистически значимым ( $p=0,782$ ) по сравнению с группой В (ацеклофенак);  $p=0,021$ .

## Обсуждение

Результаты данного исследования выявили более благоприятный профиль безопасности группы В (Аэртал®) по сравнению с группой А (диклофенак) на фоне практически равной эффективности препаратов 2 групп. При этом Аэртал® обладает значительно лучшей желудочно-кишечной переносимостью, чем диклофенак.

Несколько других зарубежных исследований также подтверждают высокую эффективность ацеклофенака на фоне низкого уровня развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

D.Ward и соавт. тоже провели свое исследование, в котором сравнили эффективность ацеклофенака с диклофенаком в лечении ОА и пришли к выводу, что ацеклофенак был более эффективным. Результаты исследования показали, что 71% пациентов в группе А (ацеклофенак) отметили улучшение в отношении интенсивности БС по сравнению с 59% в группе Д (диклофенак). Кроме того, переносимость ацеклофенака была очень хорошей, а уровень развития по-

бочных эффектов со стороны ЖКТ был ниже, чем в группе Д [16]. E.Lemmel и соавт. провели ряд клинических исследований, в которых изучали эффективность применения ацеклофенака при лечении хронических, острых воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В своих научных работах они показали значительно более низкий уровень развития побочных эффектов ацеклофенака по сравнению с другими НПВП [17].

## Выводы

Таким образом, назначение ацеклофенака (Аэртал®) при лечении гонартроза на ранних стадиях оказывает как симптоматический, так и в некоторой степени патогенетический эффект. В частности, в клинических исследованиях был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию простагландина  $E_2$  в синовиальной жидкости больных гонартрозом.

На основании наблюдений, полученных из данного исследования, мы можем сделать заключение:

1. Ацеклофенак является эффективным и надежным препаратом для лечения гонартроза на ранних стадиях.
2. Ацеклофенак обладает мощным болеутоляющим и противовоспалительным свойствами и улучшенной желудочно-кишечной переносимостью по сравнению с другими НПВП.

Исходя из представленных данных, можно констатировать, что ключевым моментом в выборе НПВП врачом-ортопедом являются его высокая клиническая эффективность, безопасность, а также хорошая переносимость.

## Литература/References

1. Naoshi F, Yoshinari M, Masahiro N et al. Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (12): 3843–53.
2. Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M et al. Purified Human Synovium Mesenchymal Stem Cells as a Good Resource for Cartilage Regeneration. *PLoS ONE* 2015; 10 (6).
3. Matsukura Y, Muneta T, Tsuji K et al. Mouse synovial mesenchymal stem cells increase in yield with knee inflammation. *J Orthop Res* 2015; 33: 246–53.
4. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 16–21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
5. Jakobsen RB, Engebretsen L, Slauterbeck JR. An Analysis of the Quality of Cartilage Repair Studies. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 87 (10): 2232–9.
6. Anthony J, Ferretti, DO. Osteoarthritis of the Knee: Pill, Needle, or Knife. *MHSA Primary Care* 2015 LECOM Summer CME.
7. Lanasa A, Ferrandez A. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis* 2006; 7 (3): 127–33.
8. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 656–62.
9. Somashekar PL, Sanjay Pai PN, Gopalkrishna Rao. Synthesis and Characterization of Specified Impurities of Aceclofenac. *Chem Sci Trans* 2013; 2 (3): 813–20.
10. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheum* 1991; 18: 120–1.
11. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (8): 539–43. / Chichasova N.V. Lechenie osteoartroza: vliianie na khriashchevuiu tkan' razlichnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Rus. med. zhurn.* 2005; 13 (8): 539–43. [in Russian]
12. Haskinsson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 2000; 17: 1–7.
13. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ et al. Aceclofenac. A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001; 61 (9): 1351–78.
14. Pasero G, Ruju G, Macolongo R et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 833–42.
15. Perez Busquiner M, Calero E, Rodriguez M et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 154–9.
16. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (6): 656–62.
17. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). *Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain.* *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (3): 146–53.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Загородний Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31

Ивашкин Александр Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31

Закирова Александра Рустамовна – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31. E-mail: arthro@mail.ru

Скипенко Тимофей Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; ГБУЗ ГКБ №31

# Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2

С.В.Родионова<sup>1</sup>, Л.А.Звенигородская<sup>✉1</sup>, Е.В.Бирюкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

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

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Сочетание СД 2 и НАЖБП связано с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у данных больных. Все аспекты патогенеза НАЖБП до конца неизвестны, но ключевая роль отводится инсулинорезистентности. Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкозотранспортера 2-го типа (ингибиторы SGLT2) – снижают уровень гликемии независимым от инсулина способом. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению массы тела, следовательно, снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на НАЖБП и быть использован для лечения у пациентов с сочетанием СД 2 и НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность.

✉msll@rambler.ru

**Для цитирования:** Родионова С.В., Звенигородская Л.А., Бирюкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет типа 2. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 46–50.

## Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

S.V.Rodionova<sup>1</sup>, L.A.Zvenigorodskaya<sup>✉1</sup>, E.V.Biryukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Clinical Science-Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

<sup>2</sup>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

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is often associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The combination of type 2 diabetes and NAFLD is associated with a high risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with data. All aspects of the pathogenesis of NAFLD is unknown until the end, but a key role for insulin resistance. A new class of oral antidiabetic drugs – inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (inhibitors of SGLT2) – reduce the level of blood glucose independent of insulin manner. SGLT2 inhibitors lead to a decrease in body weight, thereby reducing insulin resistance, hyperinsulinemia, and glucose normalization synthesis and its utilization in the liver. This class of antidiabetic drugs may have positive effects on NAFLD and be used to treat patients with a combination of type 2 diabetes and NAFLD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatogepatit, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance.

✉msll@rambler.ru

**For citation:** Rodionova S.V., Zvenigorodskaya L.A., Biryukova E.V. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 46–50.

### Введение

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) часто сочетается с другими заболеваниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью (ИР), – ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией. В последнее время пристальное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая встречается у 34–74% больных СД 2 [15, 16]. НАЖБП – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. Представления о НАЖБП за последние годы эволюционировали из безобидного переедания в тяжелое прогрессирующее заболевание, основной фактор высокого коронарного риска, предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). НАЖБП свидетельствует не только о высоком риске ССЗ, но и значительном риске СД 2 [15, 16]. НАЖБП включает в себя следующие стадии: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз [1, 2]. Своевременная диагностика и терапия жирового гепатоза позволяют предотвратить воспалительный процесс – НАСГ – и формирование фиброзных изменений и печеночной недостаточности, лечить которые намного сложнее. К сожалению, диагностика НАЖБП на ранних стадиях затруднительна, поскольку диагностические критерии малоинформативны и неспецифичны. На сегодняшний день нет высокоинформативных маркеров заболевания, отсутствуют общепринятые алгоритмы диагностики и лечения. Самым эффективным диагностическим методом остается биопсия печени, только она позволяет на ранних стадиях диагностировать стеатогепатит. СД 2 и НАЖБП, видимо, взаимно отягощают друг друга. За 10-летний период наблюдения в когорте ветеранов (США), где наблюдались 173 643 пациентов с СД 2 и 650 620 больных без СД 2, отмечалось двукратное увеличение риска заболеваний печени в когорте

пациентов с СД 2 по сравнению с когортой больных без СД 2 [10]. В популяционном исследовании в Вероне, которое включало 7 тыс. пациентов с СД 2, цирроз печени составил 4,4% смертей, связанных с диабетом. Стандартизированный коэффициент смертности от цирроза (2,52) был выше, чем от ССЗ (1,34), а у больных на инсулинотерапии составил 6,84. Риск смерти в течение 5 лет у пациентов с заболеваниями печени был в 2,52 раза больше, чем в общей популяции [10, 11].

### Эпидемиология

НАЖБП встречается как у взрослых, так и детей и не имеет существенных гендерных различий. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты НАЖБП среди детей. По имеющимся данным, она встречается примерно у 2–3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением [9]. Распространенность данного заболевания в мире в зависимости от метода исследования колеблется от 23 до 51% [3, 4]. По данным популяционного исследования в США, где при помощи магнитно-резонансной терапии были обследованы 2287 человек, распространенность НАЖБП составила 31% [5, 6]. В популяционном исследовании в Китае при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) были обследованы 317 человек, НАЖБП выявлена у 51% [8]. Недавние исследования, проведенные в США, показали, что НАЖБП встречается у 20–46% асимптоматичных больных [4–6]. В России впервые распространенность НАЖБП оценена в 2007 г., в эпидемиологическом исследовании DIREG L01903. Проспективно обследованы 30 754 пациента, 56% женщин и 44% мужчин, обратившихся к терапевтам поликлиник по разным поводам. НАЖБП обнаружена в 27% (8315 человек), у больных с патологией печени – в 71,6%

(8315 из 11 608 человек). Цирроз печени обнаружен у 3% пациентов, стеатоз – у 79,9%, стеатогепатит – у 17,1% [7]. НАСГ часто наблюдается у пациентов с ожирением, подвергавшихся бариатрическим вмешательствам [12]. Так, после операции по наложению еюноилеального анастомоза функция печени нарушается в 40% случаев [14]. По данным разных исследований, распространенность НАЖБП при СД колеблется от 34 до 74%, при СД с ожирением – достигает 100% [10, 11].

### Патогенез

Патогенетические механизмы развития НАЖБП остаются до конца неясными. Также неизвестно, что является первичным: поражение печени на фоне СД 2 или НАЖБП становится пусковым моментом для развития СД 2. Отмечается общность патогенеза СД 2 и НАЖБП. Ключевыми моментами в патогенезе обоих заболеваний являются: ИР, иммунная дисфункция, системное воспаление, эндотоксикоз, генетические аспекты, такая взаимосвязь может объяснить высокую распространенность НАЖБП у больных СД 2. У пациентов с СД 2 и НАЖБП по сравнению с больными СД без НАЖБП отмечаются более выраженная ИР и метаболические нарушения, больший объем висцеральной ткани и более высокий уровень маркеров воспаления (продукты перекисного окисления липидов – ПОЛ, свободные жирные кислоты) [17].

В настоящее время моделью патогенеза НАЖБП является теория «множественных ударов». «Первый удар» – ИР, характеризующаяся гиперинсулинемией, которая активирует процессы ПОЛ. «Второй удар» – экспрессия системы цитохрома P 450. «Третий удар» – нарушение микробного сообщества в толстой кишке (эндотоксинопосредованное увеличение ПОЛ).

Значительную роль в развитии НАЖБП играют генетические и иммунопосредованные звенья патогенеза. Важную роль в развитии стеатоза играет miRNA-10b. Этот рибонуклеид регулирует дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов, глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляет синтез  $\alpha$ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- $\alpha$ ). PPAR- $\alpha$  активируют гены ферментов окисления жирных кислот и подавляют их транспорт в гепатоциты. Таким образом, блокада этих рецепторов, возможно, служит непосредственной причиной развития стеатоза [17].

Также у этих пациентов отмечается полиморфизм генов ENPP1/PC-1 Lys121Gln и IRS-1 Gly972Arg, PNPLA3. Гены эктоэнзим нуклеотид пирофосфат фосфодиэстеразы/антигена плазматических клеток-1 (ENPP1/PC-1) и субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) регулируют активность последнего. Именно поэтому нарушение связывания рецептора с инсулином служит причиной ИР – ключевого патогенетического звена НАЖБП. Ген PNPLA3 кодирует синтез белка адипонутрина. Уровень матричной РНК PNPLA3 увеличивается в адипоцитах и гепатоцитах у больных с ожирением. Увеличение активности продукта PNPLA3 коррелирует с ИР [18].

### Клиническая картина

Учитывая высокую распространенность, НАЖБП следует исключать у всех пациентов с СД 2. При постановке диагноза исключается прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г – для женщин) [12, 13]. Клинически НАЖБП характеризуется мало- и бессимптомным течением вне зависимости от степени активности заболевания. Больные редко предъявляют жалобы, или они неспецифичны даже на развернутой стадии заболевания. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдаются чувство дискомфорта, ноющие боли в правом подреберье, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. В клинической картине на первый план выходят симпто-

мы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия [19, 23, 24]. На стадии цирроза печени обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

### Лабораторная диагностика

Функциональные пробы печени у пациентов с НАЖБП могут быть нормальные или изменены незначительно. В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы – ГГТП (может быть единственным отклонением в биохимическом анализе), щелочной фосфотазы – ЩФ и билирубина. В клинических исследованиях было показано, что не всегда прослеживается связь между повышением уровня АЛТ, выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени. У 37,5% больных с нормальным уровнем АЛТ отмечались гистологические признаки НАСГ, а у 53% пациентов с повышением АЛТ признаков НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании печени обнаружено не было [27]. Повышение уровня АЛТ, АСТ обычно умеренное (не более чем в 4–5 раз выше верхней границы нормы), обычно активность АЛТ выше активности АСТ; напротив, для алкогольного гепатита характерно обратное соотношение между аминотрансферазами. Фактором риска развития фиброза печени считается соотношение АЛТ и АСТ > 1,0. Следует отметить, что нормальные значения трансаминаз не исключают НАСГ и фиброз печени [25, 26]. При НАЖБП активность ЩФ изменяется менее чем у 1/2 больных. Концентрация альбумина, билирубина, протромбиновое время и международное нормализованное отношение изменяются при циррозе печени. Часто определяются гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и нарушение липидного спектра [28]. Достоверных маркеров НАЖБП в настоящее время не обнаружено. Одним из наиболее изученных маркеров является адипонектин, уровень которого снижен при ожирении, СД 2 [35]. По некоторым работам отмечается повышение уровня оксида азота при НАСГ.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при обследовании необходимо исключить вирусные гепатиты, болезни накопления (нарушения обмена меди, болезнь Вильсона–Коновалова), повышенный уровень железа и ферритина, гемохроматоз. С целью исключения аутоиммунных поражений печени определяются титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA).

### Инструментальная диагностика

Ультразвуковая диагностика – один из самых доступных визуализирующих методов. К ультразвуковым признакам НАЖБП относятся: дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности паренхимы печени, стертость (нечеткость) сосудистого рисунка и умеренная гепатомегалия. Чувствительность УЗИ составляет 60–94%, снижается по мере увеличения индекса массы тела – ИМТ [29]. Однако диагностика НАЖБП при помощи УЗИ может считаться надежной, когда стеатозом охвачено более 1/3 органа [13, 28].

Наиболее точным визуализирующим неинвазивным методом является магнитно-резонансная спектроскопия. Данная методика основана на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов в гепатоцитах, и позволяет установить диагноз при содержании жира в печени более 5,56% [30, 31].

Эластометрия печени проводится на аппарате FibroScan. Этот метод позволяет судить об изменении эластических свойств печени, стадии фиброза. Преимуществом данного метода является неинвазивность. Степень фиброза при



проведении эластографии печени оценивается по шкале METAVIR (табл. 1–3).

Информативность эластометрии печени снижается при ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

К неинвазивным методам диагностики НАЖБП относится тест Фибромакс, который включает 5 биохимических показателей:  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А<sub>1</sub>, ГГП и общий билирубин. Данный тест позволяет дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4) [32, 33].

Гистологическое исследование биоптата является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП. На настоящий момент это единственный метод, позволяющий установить диагноз стеатогепатита. По рекомендациям AASLD, AGA, ACG (2012 г.), биопсия печени должна рассматриваться в следующих случаях:

- у пациентов с НАЖБП, которые подвергаются повышенному риску иметь стеатогепатит и фиброз; к клинически значимым факторам риска фиброза печени относятся пожилой возраст больного, значительно повышенный ИМТ, СД 2, со стороны лабораторных показателей – это повышенная концентрация АЛТ, гипертриглицеридемия, гипергликемия [4, 18, 28];
- при подозрении на НАЖБП, если другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени [4].

Морфологические изменения печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена характеризуются гистологическими признаками лобулярного гепатита без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Активность стеатогепатита и выраженность фиброза печени нарастают с увеличением степени ИР. Характерной морфологической особенностью печени при ИР являются внутриядерные отложения гликогена, проявляющиеся формированием вакуолеподобных ядер гепатоцитов. Частота встречаемости и выраженность ядерного полиморфизма в гепатоцитах увеличивается с нарастанием ИР (в 100% у больных СД). У пациентов с СД 2 часто выявляются порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек. Поражение желчных протоков не является характерным морфологическим признаком у больных с нарушением углеводного обмена [2].

### Лечение

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов терапии при сочетании СД 2 с НАЖБП. Печень играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы. В печени происходят гликогенолиз и глюконеогенез. Структурные изменения печени могут вызывать нарушения утилизации глюкозы, что способствует гипергликемии, с другой стороны, нарушение гепатической продукции глюкозы способствует развитию гипогликемий. Современная сахароснижающая терапия должна отвечать следующим требованиям: низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела (МТ), отсутствие негативного воздействия на печень. Из всех групп сахароснижающих препаратов абсолютно безопасным в плане воздействия на печень считается только инсулин, но инсулинотерапия способствует прибавке МТ и имеет высокий риск гипогликемий.

Лечение пациентов с СД 2 и НАЖБП имеет следующие направления: нормализация МТ, лечение ИР, гепатопротективная (антиоксидантная) терапия, коррекция кишечной микрофлоры.

В исследованиях показан гистологически подтвержденный эффект в виде уменьшения воспаления и фиброза при снижении МТ не более чем на 10% от исходной [36, 37]. Более интенсивная потеря МТ может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [1, 12]. Также рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок.

Таблица 1. Шкала METAVIR

METAVIR	Median*	IQR**
0–1	6,2	5,1–6,8
2	7,6	7,2–8,3
3	10,0	9,2–10,1
4	15,6	12,8–18,8

\*Среднее арифметическое значение; \*\*интерквартильный размах, свидетельствующий о погрешностях измерения.

Таблица 2. Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Баллы	METAVIR
0	Фиброз отсутствует
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз

Таблица 3. Оценка степени стеатоза (S) проводится по шкале M.Sasso, M.Beaugrand, V.deLedigen, C.Douvin

Степень жировой инфильтрации	S-1	S-2	S-3
	11–34%	34–67%	>67%
Количественная интерпретация	237,7 дБ/м	259,4 дБ/м	292,3 дБ/м

Учитывая механизм действия – снижение ИР, во многих исследованиях были оценены эффективность следующих групп сахароснижающих препаратов: бигуаниды и тиазолидиндионы.

Проведено большое количество исследований, оценивающих эффективность метформина у больных НАЖБП. В 2001 г. Marchesini и соавт. провели первое нерандомизированное исследование, где у 20 пациентов с НАСГ без СД использовался метформин в дозе 1500 мг/сут в течение 4 мес. Было установлено достоверное улучшение уровня трансаминаз, показателей ИР в группе пациентов, получающих метформин, но у этих больных не проводилось гистологическое исследование. Гистологическое исследование проводилось в 6 открытых исследованиях (S.Nair и соавт., 2004; A.Uygun и соавт., 2004; E.Bugianesi и соавт., 2005; R.Idilman и соавт., 2008; J.Haukeland и соавт., 2009; R.Loomba и соавт., 2009) [39, 40]. В трех исследованиях установлено улучшение гистологической картины стеатоза, воспаления и фиброза на фоне применения метформина. Более поздние исследования не подтвердили положительного влияния метформина на гистологическую картину печени [39–43]. По данным последних исследований, метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени и не рекомендуется в качестве специфического лечения заболеваний печени у взрослых пациентов с НАСГ. В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП [4, 38]. Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований, метформин, обладая слабым анорексигенным эффектом, также нарушая всасывание глюкозы из кишечника, способствует снижению МТ, улучшению метаболических показателей у пациентов с НАЖБП, может быть рекомендован для лечения больных СД 2 и НАЖБП.

Пиоглитазон может быть использован для терапии стеатогепатита, доказанного биопсией. Долговременная безопасность и эффективность пиоглитазона при НАСГ не установлены. Кроме того, пиоглитазон имеет ограниченное применение из-за побочных эффектов и противопо-





казан при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности любого функционального класса [4, 38].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – это новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, одобренный к применению Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) в 2013 г., которые снижают уровень глюкозы независимым от инсулина способом. Уникальность механизма действия, независящего от функции бета-клеток, IP, позволяет их использовать при любой длительности СД 2. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой.

Первым представителем этого класса, разрешенным к применению в США, стал канаглифлозин. Препарат, ингибируя SGLT2, уменьшает реабсорбцию прошедшей фильтрацию глюкозы, в результате увеличивается выведение глюкозы почками, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме. Повышение выведения глюкозы приводит к потере калорий, осмотическому диурезу, а следовательно, снижению МТ и артериального давления. Кроме того, канаглифлозин обладает слабым эффектом ингибирования SGLT1, в исследованиях III фазы при применении канаглифлозина в дозе 300 мг отмечалось более выраженное снижение постпрандиальной гликемии [28] (см. рисунок). По данным исследования CANTATA-M (Canagliflozin Treatment and Trial Analysis monotherapy), при использовании канаглифлозина в течение 26 нед отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 0,45–1,1%; МТ – на 0,7–3,5 кг [18, 21]. При монотерапии канаглифлозином отмечались уменьшение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеидов высокой плотности [32]. После 52 нед лечения (II фаза CANTATA-M) при применении канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг наблюдались снижение МТ (-3,3 и -4,4%) и систолического артериального давления (-1,4 и -3,9 мм рт. ст.) соответственно. Частота документированных гипогликемий была 5,1, 3,6 и 3,6% на фоне приема канаглифлозина 100 мг, 300 мг и плацебо соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции мочевыводящих путей, генитальные грибковые инфекции [18, 21]. Значит, ингибиторы SGLT2 эффективно снижают уровень HbA<sub>1c</sub>, МТ, характеризуются низким риском гипогликемий.

Механизм действия этой группы препаратов не заключается в непосредственном повышении чувствительности к инсулину, но, нормализуя уровень глюкозы, индуцируя клинически значимое снижение МТ, воздействуя положи-

тельно на липидный обмен, они в итоге позволяют повысить чувствительность к инсулину. С учетом таких благоприятных эффектов ингибиторы SGLT2 могут быть кандидатами на роль препаратов, применяемых для лечения НАЖБП у больных СД 2.

### Заключение

НАЖБП часто выявляется у пациентов с СД 2 и протекает более агрессивно по сравнению с больными без СД 2. Отсутствие общепринятых алгоритмов обследования и лечения, высокоспецифичных маркеров заболевания не позволяет обнаружить и лечить заболевание на ранних стадиях. На настоящий момент недостаточно данных об оптимальной терапии пациентов с СД 2 и НАЖБП. Новая группа препаратов – ингибиторы SGLT2 – приводит к уменьшению МТ, следовательно, снижению IP, гиперинсулинемии, а также нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Именно поэтому данный класс сахароснижающих препаратов может оказывать положительное влияние на течение НАЖБП и может быть рекомендован к использованию для лечения больных СД 2 и НАЖБП, но эта область применения препарата требует дальнейших клинических и научных исследований.

### Литература/References

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (8): 1–4. / Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaia M.V. Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie, effektivnost', bezopasnost'. *Terapevt. arkh.* 2007; 79 (8): 1–4. [in Russian]
2. Егорова Е.Н., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных с инсулинорезистентностью. Автореф дис. ... канд. мед. наук М., 2008; с. 45–6. / Egorova E.N., Zvenigorodskaja L.A., Khomeriki S.G. Kliniko-morfologicheskie osobennosti porazheniia pecheni u bol'nykh s insulinorezistentnost'iu. *Avtoref dis. ... kand. med. nauk. M., 2008; s. 45–6.* [in Russian]
3. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28 (4): 339–50.
4. AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592–609.
5. 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.
6. Lazo M, Harnaez 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.
7. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
8. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204–10.
9. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? *J Hepatol* 2007; 6: 1133–42.
10. Leite NC, Salles GF, Araujo A et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; 29: 113–9.
11. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 205–10.
12. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3–20.
14. Pendino G, Mariano A, Surace P et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151–9.
15. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–61.
16. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 1093–7.

17. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121: 523–44.
18. Babu A. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)* 2013; 49 (6): 363–76.
19. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic Fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med* 2009; 9: 299–314.
20. Donnelly KL, Smith CI et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343–51.
21. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70 (4): 311–9.
22. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2004. / Fedorov I.G., Nikitin I.G., Storozhakov G.I. Nealkogol'nyi steatogepatit: klinika, patogenez, diagnostika, lechenie. *Consilium Medicum*. 2004. [in Russian]
23. Mc Cullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology* 2013; 58 (5): 1644–54.
24. Moschetta A, Modica S, Gadaleta RM. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis. *Nucl Recept Signal* 2010; 8: 005.
25. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int* 2013; 7 (Suppl. 2): S.765–70.
26. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World J Hepatol* 2014; 12 (6): 894–900.
27. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–21.
28. Invokana™ [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; March 2013.
29. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 13–5.
30. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology* 2013; 58: 1007–19.
31. 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.
32. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9 (6): 763–75.
33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 4: 1313–21.
34. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372–84.
35. 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.
36. Ratziu V. Current and future insulin sensitizers in the treatment of NASH. EASL 2015, Vienna. <http://ilc-congress.eu/pgc/ILC2015-PGC-Book.pdf>
37. Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2009; 50 (6): 1102–11.
38. Li Y, Liu L, Wang B et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; 1 (1): 57–64.
39. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2009; 29 (2): 172–82.
40. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (7): 853–60.
41. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; 46 (2): 113–8.
42. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemporary Clinical Trials* 2010; 31 (1): 62–70.
43. Krakoff J, Clark JM, Crandall JP et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity* 2010; 18 (9): 1762–7.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Родионова Светлана Владимировна** – врач-эндокринолог ГБУЗ МКНЦ

**Звенигородская Лариса Арсентьевна** – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МКНЦ, E-mail: msl@rambler.ru

**Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Функциональные и клиничко-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме

Л.А.Звенигородская, Н.Э.Хачатурян✉

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

В предлагаемой статье рассматриваются тесная взаимосвязь эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы (ПЖ), а также развитие стеатоза ПЖ у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Показано, что у больных с нарушениями эндокринной функции ПЖ отмечаются выраженные изменения внешнесекреторной функции ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. При стеатозе ПЖ у больных с МС развивается дисфункция  $\beta$ -клеток с последующим формированием нарушения толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета (СД) типа 2. В рамках диагностики ПЖ помимо ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в настоящее время используется тонкоигольная аспирационная биопсия ПЖ, что позволяет получить более точную морфологическую картину ПЖ при стеатозе у пациентов с МС и СД типа 2. Учитывая сопряженность МС со стеатозом ПЖ, представляется важным уточнение состояния ПЖ у больных с МС.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, экзокринная, эндокринная часть, функции, ферменты, инсулин, глюкагон.

✉ nane18@list.ru

**Для цитирования:** Звенигородская Л.А., Хачатурян Н.Э. Функциональные и клиничко-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 51–58.

## Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome

L.A.Zvenigorodskaya, N.E.Khachatryan✉

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

This article discusses a close relationship of the endo- and exocrine functions of the pancreas (pancreatic), and the development of pancreatic steatosis in patients with metabolic syndrome (MS). It is shown that in patients with disorders of the endocrine pancreas function observed marked changes in exocrine function of the pancreas. The trigger mechanism of the progression of pancreatic pathology in MS inflammation appears closely paired with fatty infiltration of the body on the background of obesity. With pancreatic steatosis in patients with MS the  $\beta$ -cell dysfunction with subsequent formation of impaired glucose tolerance and development of diabetes mellitus (DM) type 2 develops. As part of the diagnosis of pancreas besides ultrasound, computed and magnetic resonance imaging is currently used by fine-needle aspiration biopsy pancreas that allows you to get a more accurate picture of the morphological RV with steatosis in patients with the metabolic syndrome and diabetes type 2. Given the contingency MS with steatosis RV, it is important to clarify the state of the pancreas in patients with MS.

**Key words:** pancreas, exocrine and endocrine part, function, enzymes, insulin, glucagonum

✉ nane18@list.ru

**For citation:** Zvenigorodskaya L.A., Khachatryan N.E. Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 51–58.

*Поджелудочная железа красива и спокойна, как спящая черная пантера. Она вальяжно разлеглась, расположив голову на солнечное сплетение, брюшную аорту, нижнюю полую и воротную вены. Голову заботливо обвила подкова двенадцатиперстной кишки... Хвост пантера уложила в ворота селезенки, а укрылась желудком и большим сальником. Но разбудите ее – и она не станет вести себя спокойно.*

*Выдающийся патолог АИАБрикозов*

Поджелудочная железа (ПЖ) – один из самых загадочных органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обладающий смешанной функцией: экзо- (внешней) и эндокринной (внутренней). Экзокринная часть ПЖ вырабатывает панкреатический сок, секреция которого в сутки достигает 2 л, содержащий пищеварительные ферменты (в настоящее время выделено более 20 ферментов). ПЖ синтезирует и секретирует пищеварительные ферменты с огромным запасом. Такой широкий спектр ферментов и большая их масса делают ПЖ «... королевой физиологии пищеварения» [1, 2].

Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса, в клетках которых синтезируется и инкретируется целый ряд гормонов: инсулин ( $\beta$ -клетки), глюкагон ( $\alpha$ -клетки), самостатин ( $\delta$ -клетки), панкреатический полипептид – ПП (PP-клетки), вазоактивный интестинальный полипептид – ВИП (D1-клетки), амилин.

Существует тесная взаимосвязь между эндо- и экзокринной частью ПЖ. На рис. 1 показаны тесное соседство между островками и ацинусами и развитая капиллярная сеть, связывающая их. Выделяют инсулоацинарную сосудистую систему [1, 4].

Она состоит из афферентных сосудов, образующих внутриостровковые клубочки, которые выходят из панкреатических островков уже как эфферентные капилляры и снабжают кровью экзокринную часть ПЖ [1]. Такая «портальная система» обеспечивает доставку гормонов в экзокринную часть ПЖ. Таким образом, концентрация гормонов значительно выше в экзокринной ткани, чем в общем кровотоке [5]. Гормоны влияют на экзокринную функцию ПЖ. На ацинарных клетках имеются инсулиновые рецепторы (IGF-1), которые участвуют в регуляции синтеза пищеварительных ферментов.

### Экзокринная часть ПЖ

Экзокринная часть образует основную массу (97%) объема долек ПЖ и представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую серозную железу, состоящую из концевых отделов (ацинусов) и системы выводных протоков. Ацинусы представляют собой мешочки размерами 100–150 мкм, выстланные призматическим эпителием. Образованы двумя типами клеток: ациноцитами и центроацинозными клетками.

В ациноцитах скоплено большое количество крупных секреторных гранул, содержащих в себе проферменты, в

связи с чем обеспечивается защита клеток ПЖ от возможного самопереваривания.

Центроациназные клетки располагаются центрально, выстилая просвет не полностью, с промежутками, через которые в него поступает секрет ациноцитов. У выхода из ацинуса протоки сливаются, образуя вставочный проток и фактически являясь его начальным участком, вдвинутым внутри ацинуса.

Важное значение имеют панкреатические звездчатые клетки. Они находятся в околоацинарном пространстве и имеют длинные цитоплазматические отростки. Профибриногенные медиаторы, такие как метаболиты этанола, цитокины, факторы роста, вызывают переход клеток в активное состояние. При их активации они мигрируют к местам поражения железы и участвуют в починке поврежденного матрикса. Сбой работы панкреатических звездчатых клеток может играть роль в патогенезе панкреатита и рака ПЖ [5].

Система выводных протоков представлена:

- 1) вставочными протоками;
- 2) внутридольковыми протоками;
- 3) междольковыми протоками;
- 4) общим протоком.

Вставочные протоки переходят в межациназные протоки, которые, в свою очередь, впадают в более крупные внутридольковые. Последние переходят в междольковые протоки, впадающие в общий проток ПЖ. Общий проток проходит по всей железе, становясь более крупным в головке и открываясь в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в области фатерова соска. В устье протока циркулярно расположенные гладкомышечные клетки образуют сфинктер.

Важнейшей функцией экзокринной части ПЖ является выработка панкреатического сока, который состоит из неорганических и органических компонентов. Неорганическим компонентом панкреатического сока является бикарбонат, выделяющийся клетками вставочных протоков, создающий щелочную реакцию панкреатического сока (рН 8,0–8,3). Одновременно в просвет переносятся значительные количества воды. Указанные процессы стимулируются гормоном секретинном, вырабатываемым S-клетками тонкой кишки.

Важнейшими органическими компонентами являются панкреатические ферменты, находящиеся в зимогенных гранулах. Механизмом экзоцитоза содержимое гранул в виде неактивных проферментов (см. таблицу) выделяется в узкий просвет ацинуса и межклеточные секреторные каналы.

Проферменты активируются только в просвете ДПК (не активируются в ПЖ за счет наличия в ней ингибитора трипсина). Клетки стенки ДПК вырабатывают фермент энтерокиназа, который оказывает пусковое действие, активируя небольшое количество трипсина. Далее трипсин активирует все панкреатические протеолитические ферменты, в том числе сам себя по механизму аутокатализа.

Все ферменты подразделяются на:

- 1) протеолитические (трипсин, химотрипсин, карбоксиполипептидаза и эластаза);
- 2) липолитические (панкреатическая липаза, фосфолипаза и холестеролэстераза);
- 3) амилолитические ( $\alpha$ -амилаза).

### Эндокринная часть ПЖ

Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса, состоящими из нескольких тысяч инсулиноцитов, между которыми располагаются ретикулярные волокна, фенестрированные кровеносные капилляры и нервные волокна. Выделяют 5 основных типов инсулиноцитов: инсулин ( $\beta$ -клетки), глюкагон ( $\alpha$ -клетки), саматостатин ( $\delta$ -клетки), ПП (PP-клетки), ВИП (D1-клетки), амилин (рис. 4).

Рис. 1. Экзо- и эндокринная часть ПЖ [3].

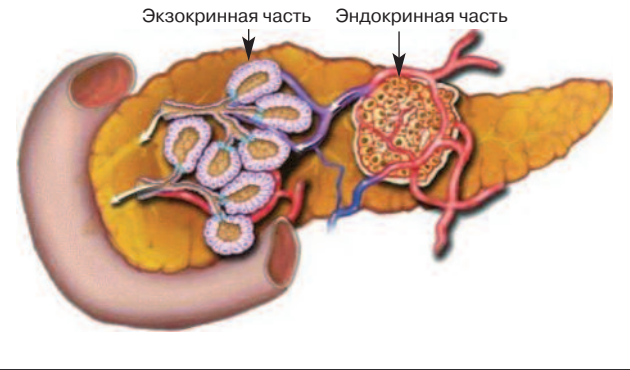


Рис. 2. Структура ацинарных клеток и выводных протоков [3].

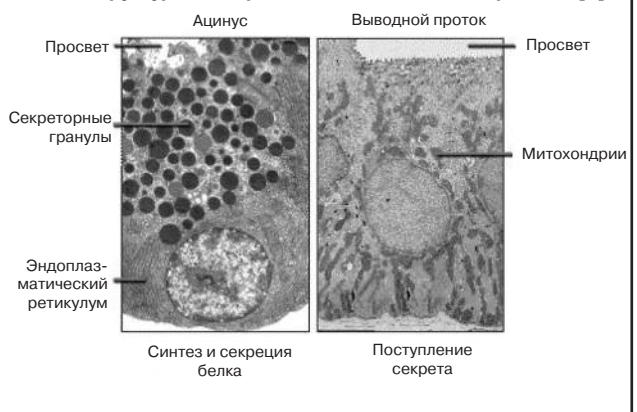
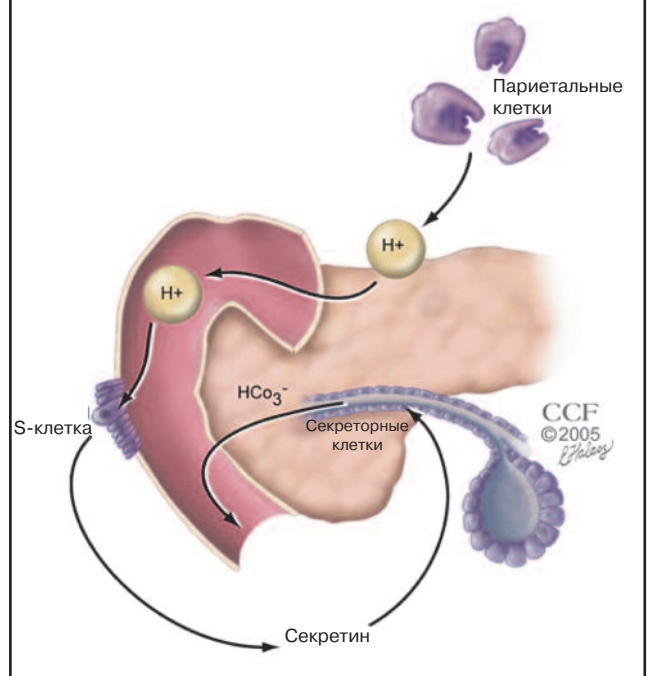


Рис. 3. Регуляция секреции бикарбоната.



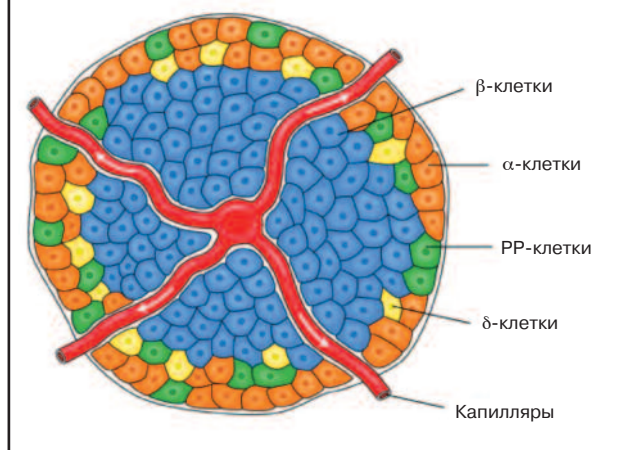
### Островки Лангерганса

Основную массу островков Лангерганса составляют  $\beta$ -клетки (70–80%), синтезирующие амилин и инсулин, образуя центральную часть островков. Основным гормоном  $\beta$ -клеток является инсулин. Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. На рибосомах шероховатой эндоплазматической сети (ЭПС) синтезируется пептид-предшественник – проинсулин. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков.

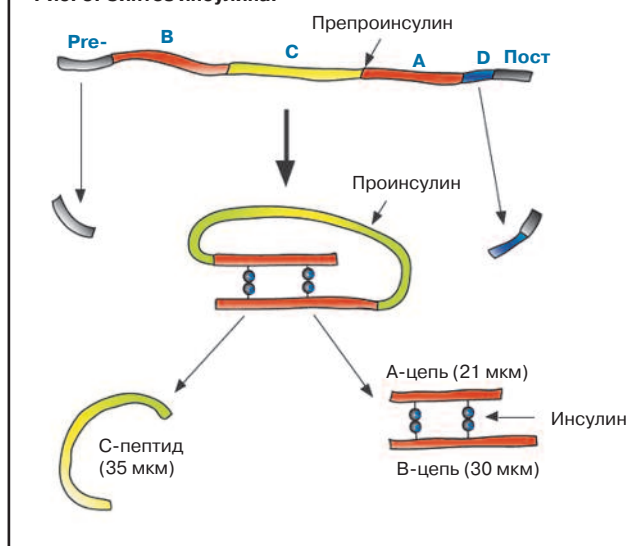


Ферменты ПЖ			
Фермент	Профермент	Активатор	Действие
Трипсин	Трипсиноген	Энтерокиназа, трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Химотрипсин	Химотрипсиноген	Трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Карбоксиполипептидаза	Прокарбоксиполипептидаза	Трипсин	Отщепление аминокислоты с С-конца белковой молекулы
Эластаза	Проэластаза	Трипсин	Гидролиз внутренних пептидных связей
Фосфолипаза	Профосфолипаза	Трипсин	Отщепление жирных кислот от фосфолипидов
Липаза	–	–	Отщепление жирных кислот от триглицеридов
Холестеролэстераза	–	–	Гидролиз эфирных связей между холестерином и другими молекулами
Альфа-амилаза	–	–	Гидролиз крахмала и гликогена
Рибонуклеаза	–	–	Гидролиз РНК до нуклеотидов
Дезоксирибонуклеаза	–	–	Гидролиз ДНК до нуклеотидов

**Рис. 4. Островки Лангерганса.**  $\beta$ -Клетки, вырабатывающие инсулин, располагаются по центру и окружены кровеносными капиллярами и глюкагонпродуцирующими  $\alpha$ -клетками. Снаружи располагаются  $\delta$ -клетки, продуцирующие соматостатин, и PP-клетки, продуцирующие ПП.



**Рис. 5. Синтез инсулина.**



ков, и включает в себя расположенные последовательно: L-пептид, B-пептид, C-пептид и A-пептид. Сразу после синтеза в ЭПС происходит отщепление L-пептида (последовательность из 24 аминокислот), тем самым образуя проинсулин. Проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, в цистернах которого происходит созревание инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается C-пептид – фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий

В-цепь и А-цепь. Следовательно, молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток (рис. 5).

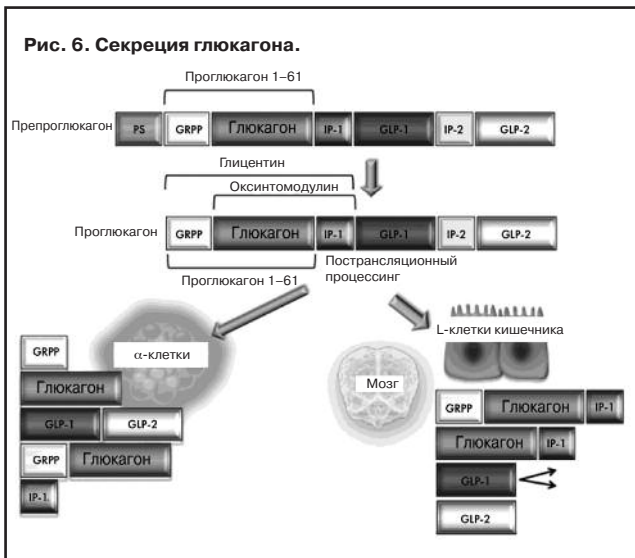
В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты.

Основной функцией инсулина является снижение уровня глюкозы в крови. Механизм секреции инсулина сложен.  $\beta$ -Клетки чувствительны к повышению уровня глюкозы в крови. Глюкоза, попадая в  $\beta$ -клетки с помощью белка транспортера GluT2, подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием аденозинтрифосфата. Аденозинтрифосфат приводит к деполяризации клеточной мембраны: происходят закрытие ионных каналов и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу C, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат – на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат. Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПС. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации, что, в свою очередь, приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза.

При стимуляции  $\beta$ -клеток секреция инсулина меняется двухфазно. Повышение уровня глюкозы в крови вызывает быстрый выброс инсулина в кровь (I фаза), пик действия которого приходится на 3–4-ю минуту, затем снижается и вновь нарастает, но уже медленнее и дольше (II фаза). Первая фаза секреции не требует синтеза белка и связана с опустошением «зрелых» гранул, находящихся вблизи плазматической мембраны клетки. Во II фазу инсулин выделяется из менее доступного внутриклеточного запаса.

Вторыми по значимости являются  $\alpha$ -клетки (20–25%), синтезирующие глюкагон, представляющий собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков с остатком гистидина на N-конце и треонина на C-конце молекулы. Синтез глюкагона так же, как и инсулина, начинается с образования препроглюкагона на рибосомах шероховатой ЭПС. Далее сигнальный пептид отщепляется от препроглюкагона и в комплексе Гольджи кодируется в проглюкагон (глицентин), являющийся предшественником для образования пептидов (глюкагон, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-1, ГПП-2)). В цитоплазматических гранулах  $\alpha$ -клеток глицентин расщепляется на N-концевой пептид – глюкагон и C-концевой гексапептид. Секреция глюкагона осуществляется путем экзоцитоза (рис. 5).

Также не стоит забывать, что ген глюкагона экспрессируется в L-клетках кишечника и специфических областях центральной нервной системы с образованием не только глюкагона, но и ГПП-1 и ГПП-2. Таким образом, большая часть проглюкагона преобразуется в глюкагон. В некоторых ситуациях при повреждении  $\beta$ -клеток ГПП-1 может



обнаруживаться в клетках островков одновременно с глюкагоном [7].

Секретия глюкагона так же, как и инсулина, зависит от уровня глюкозы крови. Концентрация глюкагона натощак довольно низкая, около 10 пмоль/л. При снижении уровня глюкозы в крови до 2–3 ммоль/л концентрация глюкагона возрастает до 40 пмоль/л и снижается до 1–2 пмоль/л, когда уровень глюкозы достигает 10–12 ммоль/л. Таким образом, глюкагон является антагонистом инсулина, стимулируя в печени гликогенолиз, а затем и глюконеогенез.

При дисбалансе инсулина и глюкагона в организме происходит нарушение метаболизма глюкозы, что ведет к развитию сахарного диабета (СД).

В  $\delta$ -клетках (5–10%) островков Лангерганса синтезируется соматостатин. По своей функции он относится к антагонистам соматотропного гормона, а по химическому строению – к пептидным гормонам, состоящим из 14 аминокислотных остатков. Он не является исключительно панкреатическим гормоном. Вырабатывающие его клетки находятся также в гипоталамусе, желудке, кишечнике, щитовидной железе. Важно отметить, что в  $\delta$ -клетках продуцируется и соматостатин, состоящий из 28 аминокислотных остатков. Именно эта форма является основной в ЖКТ. Соматостатин обладает широким спектром действия. Он подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона, передней доли гипофиза, соматотропного и тиреотропного гормонов, кальцитонина, паратгормона, гормонов ЖКТ, соляной кислоты, бикарбонатов и пищеварительных ферментов. Влияя на  $\alpha$  и  $\beta$ -клетки ПЖ, соматостатин тормозит действия инсулина и глюкагона, вследствие чего развивается гипергликемия. Тем самым стимуляторы секреции инсулина (глюкоза, аминокислоты, глюкагон, препараты сульфонилмочевины и др.) одновременно усиливают секрецию соматостатина, который ограничивает эффект таких стимуляторов.

В последнее время PP-клетки (2–5%) делят на 2 типа: F-клетки, содержащие ПП, и D1-клетки, содержащие ВИП.

ПП состоит из 36 аминокислотных остатков. Это единственный из островковых гормонов, который секретируется и ацинарной тканью ПЖ. ПП тормозит внешнесекреторную активность ПЖ. Этот полипептид в физиологических концентрациях действует как антагонист холецистокинина, т.е. подавляет секрецию панкреатического сока и расслабляет гладкие мышцы желчного пузыря. Установлено, что прием пищи, голодание, физическая нагрузка и гипергликемия приводят к повышению уровня ПП в плазме.

ВИП – нейропептидный гормон из семейства секретина. В органах пищеварения ВИП секретируется в большей степени в D1-клетках островков Лангерганса и в меньшей сте-

пени – в желудке, толстой и тонкой кишке. Состоит из 28 аминокислотных остатков. ВИП обладает выраженным расслабляющим действием на гладкие мышцы кровеносных сосудов, желчного пузыря, сфинктеров. Кроме того, он увеличивает количество выделяемых панкреатических ферментов, тормозит секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка, усиливает кишечную секрецию, стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками желудка, усиливает секрецию бикарбонатов ПЖ.

### Эра инкретин

В последние годы особый интерес у ученых вызывают инкретины. Изучение инкретинов началось еще в прошлом веке. В 1902 г. Baylis и Starling описали фактор, который вырабатывается в тонком кишечнике и стимулирует секрецию ПЖ; термин «инкретин» впервые появился в 1932 г. В 1964 г. был впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при внутривенном ее введении.

Выделяют два вида инкретин: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и энтероглюкагон или ГПП-1.

ГИП – первый инкретин человека – был выделен в 1973 г. ГИП состоит из 42 аминокислотных остатков (17q21.3-q22), вырабатывается K-клетками ДПК и тощей кишки. Основными его функциями являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации  $\beta$ -клеток и повышение их резистентности к апоптозу, а также стимуляция липогенеза в печени, мышечной и жировой тканях (рис. 7) [10].

Позднее, в 1987 г., был открыт человеческий ГПП-1. Он также обладает инсулиноотропной активностью и представляет собой посттрансляционный продукт гена проглюкагона. ГПП-1 состоит из 30 аминокислотных остатков, представлен двумя биологически активными формами ГПП-1-(7-37) и ГПП-1-(7-36)NH<sub>2</sub> (80% всего пула ГПП-1), синтезируется из молекулы проглюкагона L-клетками, локализованными преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника, а также толстом кишечнике. ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию матричной РНК внутриклеточных транспортеров глюкозы – глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает положительное влияние на  $\beta$ -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровож-

Рис. 8. Действия ГИП в периферических тканях [34].

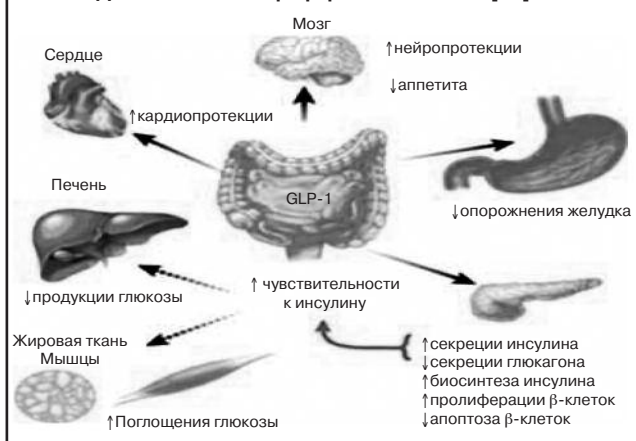
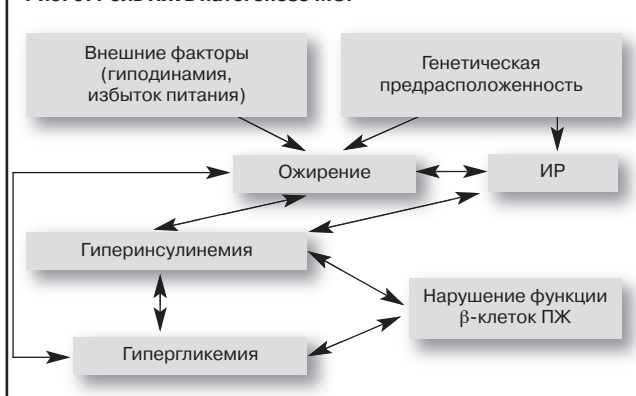


Рис. 9. Роль ПЖ в патогенезе МС.



дается увеличением массы  $\beta$ -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на  $\alpha$ -клетки ПЖ, так и увеличения синтеза соматостатина, это приводит к снижению выделения глюкозы из печени; замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита (рис. 8) [10].

Таким образом, основным эффектом инкретинов является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина – «инкретиновый эффект». Тем самым до 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено эффектом инкретинов.

Доказано, что в физиологических условиях циркулирующие ГИП и ППП-1 расщепляются ферментом дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Семейство ДПП – это подсемейство полиоловых олигопептидаз, включающее 4 фермента: ДПП-4, белок активации фибробластов, ДПП-8, ДПП-9 и два белка без ферментативной активности: ДПП-4-подобный белок-6 и ДПП-10. ДПП-4 – наиболее широко распространенный фермент этой группы, представленный как в виде пептидазы, связанной на поверхностной мембране клетки, так и в растворимой форме, циркулирующей в плазме крови. Этот фермент отщепляет по два аминокислотных остатка от N-терминального конца интактных биологически активных форм инкретинов, что приводит к образованию укороченных фрагментов гормонов, почти полностью лишенных гормональной активности.

### Стеатоз ПЖ у пациентов с МС

У больных с метаболическим синдромом (МС) отмечаются выраженные изменения внешнесекреторной функции ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения ПЖ, характерные для МС, не только вто-

Рис. 10. УЗИ-диагностика стеатоза ПЖ.



ричны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

История изучения изменений ПЖ при ожирении насчитывает вот уже около 100 лет, когда в 1930-х годах J.Schaefer и R.Ogilvie провели сравнительные исследования между массой ПЖ и общей массой тела человека. Они показали, что у тучных людей масса ПЖ была больше, чем у людей с нормальной массой тела [11, 12]. В дальнейшем, с появлением лучевых методов исследования, была выявлена высокая корреляция между стеатозом ПЖ, избыточной массой тела и СД типа 2 [13].

В современных экспериментальных работах на подопытных животных (мыши, крысы), которые получали специальную диету, богатую жирами, была показана достоверная связь между режимом питания и стеатозом ПЖ с последующим развитием дисфункции  $\beta$ -клеток и формированием СД типа 2 [14, 15]. У особей подопытных животных, страдающих ожирением, ПЖ содержала больше общего панкреатического жира, триглицеридов, свободных жирных кислот (СЖК), но достоверно меньше фосфолипидов и холестерина по сравнению с мышами с неизменной массой тела. В связи с тем что СЖК являются субстратом перекисного окисления липидов, тем самым способствуя нарушению целостности клеточных мембран клеток ПЖ, одновременно повышая выработку провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6, интерлейкин-8), данными исследователями было сделано предположение, что выявленные отличия могут быть связаны с провоспалительной активностью жировой ткани. Так, впервые этими авторами был предложен термин «неалкогольный стеатопанкреатит».

Имеются экспериментальные данные относительно влияния эндотоксинемии на развитие стеатоза ПЖ с формированием СД типа 2 [16].

В исследовании E.-J.van Geenen и соавт. [17] была продемонстрирована прямая связь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ПЖ. Авторы сделали заключение о том, что внутрилобулярное и тотальное ожирение ПЖ (стеатоз) достоверно зависело от активности стеатогепатита ( $p=0,02$  и  $p=0,03$ ).

Нарушение липидного обмена проявляется атерогенной дислипидемией, при которой происходит значительное повышение концентрации СЖК в паренхиме ПЖ, что, в свою очередь, приводит как к снижению активности инсулина, так и дисфункции  $\beta$ -клеток и главным образом – их апоптозу, это подтверждается рядом исследований [18, 19].

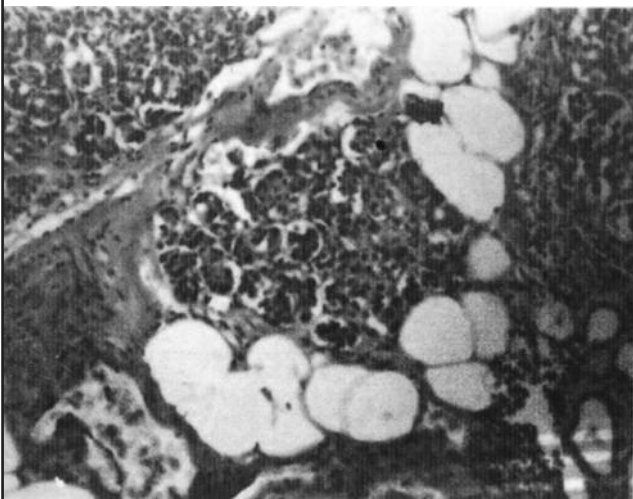
Ряд исследователей до сих пор изучают в экспериментах другие причины развития инсулинорезистентности (ИР), являющейся одной из главных в развитии МС и стеатоза



Рис. 11. КТ-картина при стеатозе ПЖ.



Рис. 12. ПЖ. Жировая инфильтрация. Дистрофия и некроз ацинусов (окраска гематоксин-эозином, x20).



ПЖ (к которым относятся агенты, усиливающие воспалительную реакцию, такие как фактор транскрипции – NF-κB и его активатор – ИКК-β) [20, 21], селенопротеин Р [22], адипокины (лептин, апелин, оментин и т.д.) [23].

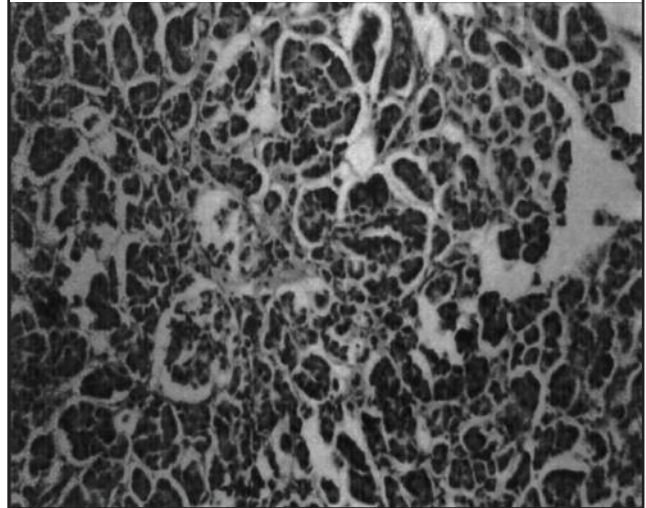
Следует отметить, что к панкреатогенным факторам также относятся алкоголь и желчнокаменная болезнь, которые тоже могут приводить к развитию стеатоза ПЖ [24].

Таким образом, можно предполагать совершенно разные пути развития жирового перерождения (стеатоза) ПЖ, что, в свою очередь, доказывает его полиэтиологичность (от банального избыточного питания, связанного с пищевым поведением больного, до нарушений на генном уровне); рис. 9.

Большинство исследователей сходятся в одном, что клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС представляет собой дисметаболическую панкреатопатию (стеатоз, липогенный панкреатит, неалкогольную жировую болезнь ПЖ), которая заключается в диффузном развитии жировой ткани во всех отделах органа и сочетается с вялотекущим воспалением на фоне ожирения/МС [12, 14, 24].

Мировой рост количества онкологических заболеваний на фоне ожирения также затрагивает проблему стеатоза

Рис. 13. ПЖ. Отек стромы на фоне жировой инфильтрации (окраска гематоксин-эозином, x20).



ПЖ. Так, в некоторых работах отмечена высокая вероятность развития злокачественных образований ПЖ на фоне ее стеатоза [15]. Помимо этого хронический панкреатит (ХП), протекающий на фоне стеатоза ПЖ, характеризуется более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом для жизни [24, 26].

Однако клиничко-функциональное состояние ПЖ при МС, а также диагностические особенности стеатоза ПЖ изучены недостаточно [27, 28]. В литературе представлено незначительное количество работ, в основном это обзорные статьи или экспериментальные работы, в которых мало уделено внимания клиничко-функциональному состоянию ПЖ при МС [14, 26, 29]. При этом опубликованные в данных работах исследования носят противоречивый характер.

Все перечисленное, несомненно, определяет актуальность проблемы стеатоза ПЖ и, в частности, его клинических особенностей и вопросов диагностики.

**Клинические особенности.** Следует отметить, что специфических клинических проявлений стеатоза ПЖ не существует. Ведущим признаком стеатоза ПЖ является болевой синдром (БС), который отличается от ХП тем, что он менее выражен. Схожими остаются его локализация и иррадиация. При этом абдоминальная боль у 45–56% больных сопровождается диспептическими явлениями, такими как рвота, тошнота, вздутие живота [24]. Наиболее часто сочетание именно этих двух симптомов в разной степени выраженности отмечается у пациентов с СД типа 2 и/или нарушением толерантности к глюкозе [15, 16, 21]. Обращает на себя внимание и тот факт, что стеатоз ПЖ часто сочетается с НАЖБП, холестерозом желчного пузыря, хронической ишемической болезнью органов пищеварения и т.д., которые относятся к холестеринассоциированным заболеваниям.

Некоторыми отличительными признаками характеризуется и внешний вид больных со стеатозом ПЖ. У этих пациентов индекс массы тела нормальный либо, как правило, превышает норму (более 30 кг/м<sup>2</sup>), что отличает их от больных с ХП. Для пациентов с ХП характерно снижение индекса массы тела (менее 25 кг/м<sup>2</sup>) [24].

**Диагностические особенности.** При обследовании больных со стеатозом ПЖ применяются как общеклинические, лабораторные, так и инструментальные методы исследования. В биохимическом анализе крови наиболее часто выявляются гиперхолестеринемия, преимущественно за счет триглицеридов, и невысокий уровень амилаземии, а также имеется тенденция к гипергликемии и более высоким показателям в сыворотке крови γ-глутамилтранспептидазы. Для ХП характерно более высокое значение



показателей воспаления, таких как лейкоцитоз, СОЭ, и повышен уровень амилаземии.

Из наиболее доступных инструментальных методов исследования в диагностике стеатоза ПЖ чаще всего применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) [30], чувствительность которого варьирует от 37 до 94%, а специфичность – от 48 до 100% [31]. При УЗИ стеатоз ПЖ отображается в виде неравномерного повышения эхогенности железы, сочетающегося с некоторой неотчетливостью внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости) и смазанностью контуров (рис. 10).

Сочетание УЗИ-признаков НАЖБП и стеатоза ПЖ отмечается в 68%, стеатоза ПЖ и нормальной УЗИ-картины печени в 30% случаев, и лишь в 2% признаки стеатоза печени не ассоциируются со стеатозом ПЖ [32].

Следует отметить, что интерпретация УЗИ-критериев стеатоза несет больший элемент субъективизма врача по сравнению с методикой расчета денситометрических параметров, полученных при проведении компьютерной томографии (КТ).

В связи с этим наряду с УЗИ-методом диагностики стеатоза ПЖ необходимо использовать КТ. Данный метод рассматривается как неинвазивный метод исследования, позволяющий достоверно диагностировать стеатоз ПЖ. Прямыми признаками стеатоза ПЖ при КТ служат снижение денситометрических показателей (менее 30 единиц Хаусмана – ед. Н), дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками (рис. 11).

На рис. 11 представлена КТ-картина нескольких последовательно выполненных срезов, на основе которых можно четко определить изменения ПЖ во всех ее отделах. В то же время плотность нормальной ткани ПЖ существенно выше и составляет 35–50 ед. Н.

Следует отметить, что чаще встречается распространенный характер стеатоза ПЖ. На сканограммах он выглядит в виде ослабления сигнала. Реже отмечаются так называемые локальные формы, что требует дифференциальной диагностики с очаговым поражением ПЖ. Обычно они встречаются в теле и хвосте ПЖ, реже в области головки. Трудности в дифференциальной диагностике стеатоза ПЖ от очаговых поражений ПЖ отмечаются при невыраженном стеатозе. В связи с этим КТ не рассматривается в качестве единственно достоверного метода исследования. В таких случаях для уточнения диагноза стеатоза ПЖ используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), позволяющую более точно подтвердить предполагаемую патологию. Таким образом, лучевые методы диагностики (КТ, МРТ) позволяют объективизировать диагностику стеатоза ПЖ. В настоящее время с диагностической целью используется тонкоигольная пункционная биопсия ПЖ (представлена на рис. 12, 13).

**Подходы к терапии.** Лечение стеатоза ПЖ без клинических проявлений (отсутствие болевого и диспептического синдромов) предусматривает соблюдение общих рекомендаций для больных с МС: коррекцию массы тела, сбалансированное питание, лечение, терапию ИР, атерогенной дислипидемии, сопутствующих заболеваний билиарного тракта. При симптомном течении стеатоза ПЖ показаны прежде всего ферментные препараты (ФП) как средства заместительной терапии купирования болевого и диспептического синдромов. При выборе ФП следует руководствоваться степенью секреторной недостаточности ПЖ и выраженностью БС. При стеатозе ПЖ секреция липазы страдает раньше, чем амилазолитических и протеолитических ферментов [9]. Наиболее обоснованным является применение ферментных препаратов в микроформах – Креон или Эрмита 25 000 Ед амилазы 3 раза в сутки; при наличии БС – миотропные спазмолитики, препараты, улучшающие микроциркуляцию (Дибикор 500 мг/сут 3 раза в течение 4 нед), статины при гиперхолестеринемии

(Крестор 5 мг/сут до нормализации липидного спектра), препараты фибровой кислоты при гипертриглицеридемии (Трайкор 145 мг/сут в течение 4 нед), санация кишечника рифаксиминем 800 мг в сутки в течение 7 дней с последующим приемом пробиотиков, сорбенты, ингибиторы протонной помпы (Омес 20 мг/сут по требованию), препараты, уменьшающие ИР (Метформин Лонг от 1000 мг/сут), коррекция массы тела.

## Заключение

Изложенное свидетельствует о сопряженности МС со стеатозом ПЖ. В связи с этим представляется важным уточнить особенности состояния ПЖ при МС. Поскольку, с одной стороны, изменения функций ПЖ имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС, таких как гиперинсулинемия, ИР, нарушение толерантности к глюкозе; с другой – гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние ПЖ.

## Литература/References

- Gubergrits N.B., Beliaeva N.V. Экзо- и эндокринная функция поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли. Сучасна гастроентерологія. 2006; 4 (30). / Gubergrits N.B., Beliaeva N.V. Ekzo- i endokrinnaia funktsiia podzhehudochnoi zhelezy: odin shag ot dueta do dueli. Suchasna gastroenterologіia. 2006; 4 (30). [in Russian]
- Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. Краснодар: Изд-во Кубанского медицинского университета, 2005. / Korot'ko G.F. Sekretsiia podzhehudochnoi zhelezy. Krasnodar: Izd-vo Kubanskogo meditsinskogo universiteta, 2005. [in Russian]
- Gorelick F, Pandol SJ, Topazian M. Pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Teaching Project, American Gastroenterologic Association. 2003.
- Keller J, Layer P, Johnson CD et al. Acinarislet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus: Pancreatic disease: Basic science and clinical management. Eds. C.D.Johnson, C.W.Imrie et al. London, 2004; 21: 267–78.
- Pandol SJ. The Exocrine Pancreas. University of California. Morgan&Claypool Life Sciences, 2010.
- [http://www.uptodate.com/contents/insulin-secretion-and-pancreatic-beta-cell-function?source=search\\_result&search=insulin+secretion&selectedTitle=2~118](http://www.uptodate.com/contents/insulin-secretion-and-pancreatic-beta-cell-function?source=search_result&search=insulin+secretion&selectedTitle=2~118)
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и  $\alpha$ -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. Сахарный диабет. 2013; 3: 35–40. / Petunina N.A., Trukhina L.V., Sinityna E.I., Shestakova M.V. Gliukagon i  $\alpha$ -kletki – novaia terapevticheskaia mishaen' v lechenii sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2013; 3: 35–40. [in Russian]
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. 2011; с. 42–57. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. 2011; s. 42–57. [in Russian]
- Быков В.Л. Частная гистология человека. СПб: СОТИС, 2007; с. 113–7. / Bykov V.L. Chastnaia gistologіia cheloveka. SPb: SOTIS, 2007; s. 113–7. [in Russian]
- Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 5–7. / Dedov I.I., Iashkov Iu.I., Ershova E.V. Inkretiny i ikh vliianie na techenie sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s morbidnym ozhireniem posle bariatricheskikh operatsii. Ozhirenie i metabolizm. 2012; 2: 5–7. [in Russian]
- Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. Anat Rec 1926; 32: 119–32.
- Ogilvie, R.F. A quantitative estimation of the pancreatic islet tissue. Q J Med 1937; 6: 287–300.
- Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. Acta Path Microbiol Scand 1978. Sect. A; 86: 367–73.
- Mathur A, Marine M, Lu D et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB 2007; 9: 312–8.
- Gullo L, Salizzoni E, Serra C et al. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? Pancreas 2006; 33 (4): 351–3.
- Hsieh PS, Chan JY, Shyu JF et al. Mild portal endotoxemia induces subacute hepatic inflammation and pancreatic beta-cell dysfunction in rats. Eur J Clin Invest 2008; 38 (9): 640–8.

17. Van Geenen E-J, Smits MM, Schreuder TC et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas* 2010; 39 (Issue 8): 1185–90.
18. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис, 2009. / Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. *Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevarenia*. M: Anakharsis, 2009. [in Russian]
19. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк, 2011. / Gubergrits N.B., Kaziulin A.N. *Metabolicheskaia pankreatologiya*. Donetsk, 2011. [in Russian]
20. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–82.
21. Cai D, Yuan D, Frantz F et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183–90.
22. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR et al. IKK-beta links inflammation of obesity-related insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191–8.
23. Misu H, Ishikura K, Kurita S et al. Inverse Correlation between Serum Levels of Selenoprotein P and Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): 349–52.
24. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996–1003.
25. Шифрин О.С. Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Shifrin O.S. *Osobennosti lechebnoi taktiki u bol'nykh khronicheskim pankreatitom srednetiazhelogo techeniya razlichnoi etiologii*. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
26. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA et al. Pancreatic Steatosis Promotes Dissemination and Lethality of Pancreatic Cancer. *J Am Col Surg* 2009; 208 (5): 989–94.
27. Ивашкин, В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; 16 (4): 32–7. / Ivashkin, V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. i dr. *Steatoz podzheludochnoi zhelezy i ego klinicheskoe znachenie*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 16 (4): 32–7. [in Russian]
28. Feigelson J, Pecau Y, Poquet M et al. Imaging changes in the pancreas in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of 55 cases seen over a period of 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (2): 145–51.
29. Kim KH, Kim CD, Ryu HS et al. Endoscopic retrograde pancreatographic findings of pancreatic lipomatosis. *J Korean Med Sci* 1999; 14 (5): 578–81.
30. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 1 (1): 26–37. / Korochina I.E. *Gastroenterologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma*. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 1 (1): 26–37. [in Russian]
31. Reuss J, Rettenmaier G. Transabdominal ultrasonography in pancreatic diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 29, 123 (21): 1049–58.
32. Opacic M, Rustemovic N, Pulanic R et al. Percutaneous pancreatography under ultrasonographic guidance. 1996; 37 (1): 75–8.
33. Фадеев Г.Д., Просоленко К.А., Дубров К.Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. *Вестн. клуба панкреатологов*. 2010; 1: 21–5. / Fadeenko G.D., Prosolenko K.A., Dubrov K.Yu. *Steatoz podzheludochnoi zhelezy v ramkakh metabolicheskogo sindroma: uravnenie so mnogimi neizvestnymi*. Vestn. kluba pankreatologov. 2010; 1: 21–5. [in Russian]
34. Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–57.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Звенигородская Лариса Арсентьевна** – д-р мед. наук, проф. ГБУЗ МКНЦ

**Хачатурян Нане Эдуардовна** – врач-эндокринолог ГБУЗ МКНЦ. E-mail: nane18@list.ru

# Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени

И.В.Маев<sup>1</sup>, Н.В.Гегель<sup>2</sup>, Д.Т.Дичева<sup>✉1</sup>, Е.М.Миронова<sup>1</sup>, Д.Н.Андреев<sup>1</sup>, А.Н.Казюлин<sup>1</sup>, К.О.Кудряшова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Европейский медицинский центр. 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35

Как отечественные, так и зарубежные клинические рекомендации по лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) важное место уделяют модификации образа жизни пациента, в частности снижению массы тела. Именно коррекция массы тела во многом является базисным методом терапии НАЖБП, позволяющим затормозить прогрессирование патологического процесса и профилактировать осложнения заболевания. Однако пациентам с НАЖБП крайне трудно выполнить данную рекомендацию в силу сформировавшихся пищевых привычек. С учетом этого практические навыки врачей-терапевтов и гастроэнтерологов в этой области позволяют выявить и сделать первые шаги по коррекции пищевых расстройств у этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, модификация образа жизни, пищевые привычки, пищевые расстройства.

✉ di.di4eva@yandex.ru

**Для цитирования:** Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 59–63.

## Eating disorders in the light of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease

I.V.Maev<sup>1</sup>, N.V.Gegel<sup>2</sup>, D.T.Dicheva<sup>✉1</sup>, E.M.Mironova<sup>1</sup>, D.N.Andreev<sup>1</sup>, A.N.Kazyulin<sup>1</sup>, K.O.Kudriashova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>European Medical Center. 129090, Russian Federation, Moscow, ul. Shepkina, d. 35

Both Russian and international clinical guidelines on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have important modifications to give the image of the patient's life, such as weight loss. That body mass correction in many ways is a basic method of treatment of NAFLD, which allows to slow down the progression of the pathological process and the complications of the disease prophylaxis. However, patients with NAFLD are extremely difficult in implementing this recommendations due to the formed dietary habits. With this in mind the practical skills of GPs and gastroenterologists in this area allow to identify and take the first steps for the correction of eating disorders in this group of patients.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, obesity, lifestyle modification, dietary habits, eating disorders.

✉ di.di4eva@yandex.ru

**For citation:** Maev I.V., Gegel N.V., Dicheva D.T. et al. Eating disorders in the light of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 59–63.

Согласно данным Комитета по ожирению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения в большей степени, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности сердечно-сосудистые заболевания, голодание и инфекционные заболевания [1]. Более 300 млн человек в мире страдают ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями, в частности жировой болезнью печени (ВОЗ) [2, 3].

Жировая болезнь печени – заболевание, при котором происходит накопление липидов (чаще триглицеридов) в гепатоцитах. Отличительным критерием, позволяющим дифференцировать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) от алкогольной болезни печени (АБП), является отсутствие гепатотоксичного влияния алкоголя из расчета на чистый этанол (для мужчин – более 40 г/сут, для женщин – более 20 г/сут) [4, 5]. Процесс поражения печени прогрессирует, обуславливая следующие стадии НАЖБП: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз печени [6–8].

Средняя распространенность НАЖБП в разных странах составляет 20–33% взрослого населения. В 2007 г. НАЖБП была выявлена у 27% населения, тогда как в 2014 г. прирост составил более 10%, патология выявлена у 37,1% обследованных. По данным проведенного на территории Российской Федерации исследования (DIREG\_L\_01903), в которое были включены 30 754 человека, обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью (средний возраст 47,8±16,4 года), распространенность НАЖБП составила 27,0%, из которых в 80,3% случаев выявлен стеатоз, в 16,8% –

стеатогепатит, а пациентов с циррозом было 2,9% [9]. С целью изучения эпидемиологической ситуации, особенностей НАЖБП в 2014 г. в Москве было проведено обследование в рамках проекта «Проверь свою печень», охватившее 5 тыс. москвичей в возрасте от 18 до 75 лет. Все участники были осмотрены врачом, помимо этого проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лабораторные исследования крови, в том числе и выявление антител к вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В, измерение антропометрических данных. Помимо этого обследованные заполняли опросники CAGE и AUDIT, вели дневники пищевого поведения. У 30,6% вошедших в проект жителей было выявлено повышение печеночных трансаминаз и маркеров холестаза, при этом диффузные заболевания печени распределились следующим образом: НАЖБП – 7,4%, алкогольная болезнь печени – 6,9%, гепатит С – 6,7%, гепатит В – 1,9%, лекарственные поражения печени – 0,82%, аутоиммунный гепатит – 0,78%, заболевания холестатического характера – 0,69%, 5,4% составили другие болезни печени [10, 11].

На сегодняшний день методические подходы по выявлению НАЖБП в полном объеме освещены в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, а также в современных публикациях специалистов в этой области [11, 12]. В качестве диагностических мероприятий предложены следующие шаги:

- объективный осмотр (в том числе пальпация печени);
- лабораторная диагностика с определением активности следующих биохимических показателей: аланин- и ас-

партатаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, а также уровень билирубина, липидный профиль;

• диагностика инсулинорезистентности.

При обследовании больного в качестве инструментальных методов были предложены:

- ультразвуковое исследование печени;
- компьютерная и магнитно-резонансная томография;
- эластометрия;
- биопсия печени.

В рамках лечения НАЖБП ключевым пунктом, который обсуждается как в российских национальных рекомендациях, так и в зарубежных, являются изменение образа жизни и нормализация массы тела [11, 13]. В российских рекомендациях подчеркнута необходимость добиваться плавного снижения массы тела, первоначально – на 10%. При этом подчеркивается, что быстрое уменьшение массы тела может привести к прогрессированию стеатогепатита. Исходя из этого, пациентам рекомендуется похудение не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю путем ограничения употребления высококалорийной пищи с высоким содержанием фруктозы [11]. По результатам метаанализа было показано, что уменьшение массы тела у пациентов с НАЖБП было ассоциировано с регрессом стеатоза и гипертрансаминаземии [14]. Однако практикующие врачи знают, насколько трудно привести пациентов, страдающих НАЖБП, к мысли о необходимости изменения пищевого рациона, а также стойко сформированных пищевых привычек. Как правило, пациенты с избыточной массой тела крайне негативно относятся к самой мысли об отказе от высококалорийной пищи, расширении физической активности. Однако сформировавшиеся в течение многих лет пищевые привычки во многом имеют адаптивный характер. Именно в силу этого пациентам с избыточной массой тела и ожирением трудно пересмотреть устоявшиеся предпочтения в питании.

У пациентов, склонных к избыточной массе тела, как правило, выявляются те или иные расстройства пищевого поведения. Во многом это обусловлено тем, что пища является легкодоступным источником удовольствия. Помимо этого, диетологами отмечено, что именно высококалорийная пища приводит к повышению синтеза серотонина. Согласно исследованиям, пациенты, склонные к расстройствам пищевого поведения, имеют целый ряд психологических особенностей: неотрагированность, задержанность и интравертированность эмоциональных проявлений, гипертрофированная обязательность, ответственность при повышенной ранимости и чувствительности, приводящие к повышению личностной и реактивной тревожности [15]. При этом у пациента отмечается невозможность проявить свои эмоции вовне, стремление подавить их, что способствует формированию хронической эмоциональной напряженности. В то же время гиперответственность пациента приводит к неизбежному повышению стрессогенности в условиях активного информационного потока, необходимости соответствовать профессиональным и личным требованиям. Это увеличивает неуверенность в себе, склонность к дистимическому реагированию, интрапуническому стилю поведения в ситуации фрустрации.

Для этих пациентов характерен феномен постстрессовой беззащитности, который заключается в том, что после первичной психотравмирующей (психонагрузочной) ситуации происходит значительное снижение порога реагирования на стресс [16]. Таким образом, эмоционально значимыми и патогенными становятся внешние раздражители из числа обычных, ранее индифферентных. Этот процесс приводит к дальнейшему снижению толерантности как к острым, так и хроническим стрессогенным факторам. Ситуация осложняется снижением способности па-

циентов к вербализации эмоциональных переживаний (алекситимия) [17]. Таким образом, данному типу пациентов трудно обратиться за медико-психологической помощью, потому что они не могут сформулировать для себя причину своих переживаний, и наиболее привычным для них шагом вытеснения «внутреннего беспокойства» является получение удовольствия – поощрение себя с помощью еды. Это и называется гиперфагической реакцией на стресс. Можно отметить и следующую важную психологическую особенность: пациенты часто начинают есть, не испытывая чувство голода, у них также снижено ощущение пищевого насыщения, т.е. пациенты продолжают есть вплоть до дискомфорта, вызванного переполнением желудка. Таким образом, сам процесс потребления пищи приносит пациенту радость, успокоение [16, 17].

Наиболее часто у пациентов с НАЖБП удается выделить следующие расстройства пищевого поведения [18, 19]:

- Влечение к углеводам.
- Синдром вечерней и ночной еды – обусловлен тем, что пациент ощущает повышение утренней тревожности (депрессии), нарастающей к исходу рабочего дня. С целью вознаграждения себя большой настроен на употребление высококалорийной с повышенным содержанием углеводов пищи в вечернее, а нередко и в ночное время. При этом отмечается отсутствие аппетита по утрам, которое приобретает впоследствии постоянный характер. Этот тип поведения хорошо охарактеризован следующим замечанием: «На завтрак кофе, на обед работа, на ужин – все удовольствия за прожитый день». Помимо НАЖБП данный тип питания способствует достаточно быстрому формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
- Синдром постоянной еды. Для достижения психоэмоционального комфорта пациенту важно часто перекусывать. Дополнительные приемы пищи составляют более 25% суточного потребления калорий – при этом количество приемов пищи может превышать 5–6 раз в сутки. В дальнейшем теряется связь перекусов с «особенным» настроением и пациент привыкает есть при работе за компьютером, при чтении и т.д.
- Пищевой гедонизм заключается в приеме большого количества пищи в ответ на стрессогенные факторы с целью уменьшения психологического напряжения. Примером могут служить обильные застоля после подписания контрактов в результате проведения длительных переговоров. Это расстройство встречается чаще у мужчин и рассматривается как приспособительная реакция в стрессовых ситуациях.
- Синдром пищевых эксцессов заключается в повторяющихся кратковременных (не более 2 ч) эпизодах неконтролируемого пациентом переедания, возникающих не менее 2 раз в неделю на протяжении полугода. Важно отметить, что данные эпизоды начинаются без предшествующего чувства голода, длятся до ощущения переполнения желудка. После пищевого эксцесса пациент испытывает чувство вины, неприятия себя, что приводит к резкому снижению фона настроения. В этих условиях закрепляется интрапуническое поведение (самообвинение), а значит, неизбежное нарастание уровня тревожности приводит к необходимости «компенсации» – новому пищевому эксцессу. Формирование патологического круга «переедание – наказание себя» часто приводит к развитию маскированной либо манифестной депрессии. Так как пациенты не склонны обращаться за психологической помощью, то диагностика подобного поведения является прерогативой гастроэнтеролога или практикующего врача-интерниста.

Трудность коррекции расстройств пищевого поведения заключается в том, что необходимо изменение пищевых привычек – определенных стереотипов, уже вырабо-



танных и закрепленных программ употребления пищи, которые «срабатывают» в стрессогенных условиях. Помимо этого, гиперфагическая реакция является подчас единственным источником удовольствия для человека, от которого он не готов отказаться [16, 20].

В силу сказанного существенную роль в попытках нормализации массы тела играет формирование мотивации пациента к похудению, которое занимает подчас от нескольких месяцев до нескольких лет. Выделяют следующие этапы формирования мотивации у пациента [20, 21]:

- предварительный этап;
- этап обдумывания;
- этап планирования и действия.

Предварительный этап может быть наиболее длительным, так как пациент, как правило, не видит необходимости перемен в своей жизни и всячески избегает их.

Так как НАЖБП, даже на стадии НАСГ с начальной трансформацией в цирроз печени, может протекать бессимптомно, то пациент не мотивирован обращаться к врачу. Он прибегает к медицинской помощи только под давлением окружающих, озабоченных состоянием его здоровья. Пациент часто занимает позицию отрицания, выстраивая в своем сознании следующую цепочку: «Нет консультации врача – нет неприятных новостей – нет проблемы». Именно отсутствие осознания проблемы представляется наиболее опасным, так как пациент на длительное время выпадает из-под медицинского контроля и обращается к врачу лишь в стадии декомпенсации цирроза печени [21].

Даже неопытный врач четко диагностирует отсутствие мотивации в беседе с пациентом. Дополнительным критерием этой стадии является то, что пациенту трудно оценить характер питания: он не задумывается о соотношении белков, жиров и углеводов в своем рационе, об объеме съеденной пищи, о фактах переедания (т.е. продолжает есть после насыщения и останавливается в еде только при выраженном чувстве переполнения, тяжести в животе). Таким пациентам трудно вспомнить, что они ели на протяжении последних 1–2 дней. Их бессмысленно направлять на консультацию диетолога, психотерапевта, поэтому работа с пациентом на предварительном этапе ложится на плечи интерниста и/или гастроэнтеролога. Задача врача состоит в том, чтобы в доброжелательной форме (не пугая пациента) выстроить связь между характером его питания и состоянием здоровья. Чаще всего в силу бессимптомности течения НАЖБП выявляется при обследовании по поводу сопут-

ствующей патологии, которая может вызывать беспокойство пациента, например, когда у больного с НАЖБП сопутствующая гипертоническая болезнь требует усиления гипотензивной терапии. Задача интерниста – перевести пациента к следующему этапу [20].

**Этап обдумывания.** Большим успехом интерниста является то, что пациент начинает задумываться о путях преодоления существующей проблемы. Однако работа по формированию мотивации к снижению массы тела требует чрезвычайного терпения и деликатности, так как на этом этапе пациент не предпринимает никаких действий по нормализации массы тела. Пациент признает, что характер питания отрицательно сказывается на состоянии его здоровья, но находит много препятствий на пути к изменению образа жизни и характера питания, как правило, ссылаясь на интенсивную работу, режим труда с поздним возвращением домой, на сформировавшиеся пищевые пристрастия (то, что он любит и не любит есть). Для этого этапа характерно, что пациент начинает испытывать тревогу по поводу своего состояния, но отвечает привычной для него гиперфагической реакцией (чем больше думает о своем состоянии, тем больше беспокоится, тем больше ест) [20, 22].

Гиперфагическая реакция на стресс является вполне закономерной для человека. Она сформировалась и закрепилась на протяжении тысячелетий. Отсутствие пищи, длительные неурожайи приводили к неизбежной гибели многих людей, в то время как наличие пищи и ее доступность спасали жизнь человека. Особенностью гиперфагической реакции на стресс является начало приема пищи без предшествующего чувства голода, с неосознанной целью вернуть психоэмоциональное равновесие. Задача интерниста на этапе обдумывания – помочь пациенту в устранении препятствий к изменению образа жизни. Рекомендуется ведение пищевого дневника: выяснение, в какие часы пациент питается, где, какую пищу принимает на протяжении дня. Большое внимание уделяется коррекции представлений пациента о сбалансированной диете [21, 22]. Наряду с этим обсуждается расширение уровня его физической активности. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени пациентам с НАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки: ходьба в среднем темпе не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде [11]. Необходимо стараться пошагово увеличивать физическую активность, снижать калорийность

пищи, а также переносить по времени прием калорийной пищи на более ранние часы.

Этап обдумывания может быть также крайне длительным, и для пациента чрезвычайно необходимы помощь близких, а также изменение пищевых привычек внутри его семьи.

Этап планирования и действия характеризуется тем, что пациент планирует определенные шаги для решения своей проблемы и начинает действовать. На этом этапе врачу важно поддерживать пациента, так как если в прошлом отмечались безуспешные попытки похудения, то они закрепляются негативным опытом [20, 21]. Задача врача – помочь пациенту разработать конкретные последовательные шаги по изменению пищевого поведения: отказ от вечерней и ночной еды, постепенный отказ от «вредных» продуктов, распределение калорийности пищи на протяжении дня, постепенное увеличение физической активности (например, подниматься на нужный этаж не на лифте, а пешком).

Задача врача заключается в том, чтобы постепенно вести пациента от состояния борьбы с самим собой, в которое его вводят строгие рестриктивные указания, так как увеличение тревожности неизбежно приводит к реализации гиперфагической реакции на стресс. Сказанное можно проиллюстрировать часто встречающимся феноменом: пациент садится на жесткую диету, а затем либо ждет ее окончания, либо прерывает ее и незаметно для себя возвращается или даже превышает исходную массу тела [19–21]. Таким образом, важная задача этапа планирования и действия – сделать бессознательные пищевые привычки осознанными.

Ранее бессознательные привычки – гиперфагическая реакция – заменяются на осознание пациентом легкого чувства голода как побуждающего мотива к приему пищи. Пациент учится осознавать, испытывает ли он чувство голода, прекращать прием пищи, достигая насыщения. Также врачу необходимо помочь пациенту найти альтернативные осознанные источники удовольствия помимо еды.

Учитывая влияние психоэмоциональных нагрузок на формирование расстройств пищевого поведения, на этапе действия пациент учится адаптивным стратегиям совладания для восстановления нормального пищевого стереотипа. Это заключается в поиске альтернативных способов совладания со стрессами и негативными эмоциями: обучение пациента техникам релаксации и стресс-менеджмент. Только на этом этапе пациент признает наличие психосоматических корней своей проблемы и готов для работы с психотерапевтом.

Таким образом, рекомендации по модификации образа жизни представляют достаточно сложную и многогранную работу интерниста [23].

Медикаментозная терапия ожирения является лишь дополнительным компонентом к соблюдению здорового образа жизни. Цели медикаментозной терапии НАЖБП – повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Применяются следующие лекарственные средства [6, 8, 11, 13, 24]:

- Омега-3, -6, -9-полиненасыщенные жирные кислоты – используются для лечения гипертриглицеридемии при НАСГ.
- Статины – коррекция дислипидемии при НАЖБП/НАСГ. Наиболее широко изучены эффективность и безопасность аторвастатина, симвастатина, розувастатина, а также правастатина. По последним данным, статины редко оказывают гепатотоксичное действие, поэтому контроль трансаминаз при применении статинов не показан.
- Фибраты – снижение уровня триглицеридов и повышение уровня липопротеинов высокой плотности.
- Витамин Е улучшает морфологическую картину печени в дозе 800 мг/сут у пациентов с НАСГ. Ввиду отсутствия ис-

следований по применению витамина Е у пациентов с циррозом печени и сахарным диабетом лечение данной группой препаратов не рекомендуется.

- Инсулиносенситайзеры метформин и тиазолидиндионы – способствуют повышению чувствительности тканей к инсулину, уменьшению количества жира в печени. Метформин способствует снижению массы тела, стимулирует окисление свободных жирных кислот, снижает концентрацию триглицеридов, холестерина в сыворотке крови.

В клинических рекомендациях обращают внимание на прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения пациентов с НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антифибротическим и антиоксидантным действием, также способствует уменьшению токсичного влияния желчных кислот на гепатоциты и клетки органов желудочно-кишечного тракта, реализуя антиканцерогенное действие [11]. По данным некоторых исследований, УДХК способствует уменьшению инсулинорезистентности ( $p < 0,001$ ), а также нормализует липидный спектр, приводя к повышению уровня липопротеинов высокой плотности ( $p = 0,037$ ), достоверно снижая уровень аланин- и аспартаминотрансферазы ( $p < 0,001$ ) на фоне терапии УДХК. Следовательно, применение препаратов УДХК потенцирует уменьшение выраженности стеатоза печени, оказывает положительный метаболический эффект, нормализуя липидный профиль и уменьшая проявления инсулинорезистентности.

В 2013 г. было проведено исследование РАКУРС «Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеванием печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». Целью данного проекта стала оценка возможности УДХК предупреждать нарушения функции печени у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов. В данной работе было показано, что гиполипидемическая терапия статинами в комбинации с УДХК (Урсосаном) у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей эффективна и безопасна и приводит к большему снижению общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [25]. Приведенные литературные данные согласуются и с нашим собственным клиническим опытом использования препарата УДХК Урсосан, зарекомендовавшего себя как надежное средство, приводящее к снижению трансаминаз и нормализации липидного профиля у пациентов, страдающих НАЖБП. Важной чертой Урсосана является безопасность препарата при длительном приеме, который часто требуется у рассматриваемой группы пациентов.

#### Литература/References

1. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: i–xii.
2. Bray G. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2583–9.
3. Bray G. Obesity. 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; p. 856–84.
4. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. Терапевт. арх. 2014; 4: 108–6. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alkogol'naia bolezn' pecheni: sovremennoe sostoianie problemy. Terapevt. arkh. 2014; 4: 108–6. [in Russian]
5. 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 bolezn' pecheni. Posobie dlia vrachei. M.: Forte-print, 2014. [in Russian]
6. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). 2012; 2: 36–9. / Maev I.V., Andreev D.N. Nealko-

- gol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiia, klinicheskie formy i medikamentoznaia korrektsiia. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012; 2: 36–9. [in Russian]
7. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 591–604.
  8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Мед. вестн. МВД*. 2012; 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; 6: 35–40. [in Russian]
  9. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.
  10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
  11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
  12. 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; 8: 20–7. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sovremennye i perspektivnye podkhody k diagnostike nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Consilium Medicum*. 2015; 8: 20–7. [in Russian]
  13. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1388–402.
  14. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255–66.
  15. Марилов В.В. Общая психопатология. М., 2002. / Marilov V.V. Obshchaia psikhopatologiya. M., 2002. [in Russian]
  16. Neumark-Sztainer D. Obesity and Eating Disorder Prevention: An Integrated Approach? *Adolescent Med (Rev)* 2003; 14 (1): 159–73.
  17. Day J, Ternouth A, Collier DA. Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009; 18 (2): 96–100.
  18. Josie Geller Book review: Helping people with eating disorders: a clinical guide to assessment and treatment (Second Ed). *J Eat Disord* 2016; 4: 12.
  19. Cooper M, Kelland H. Medication and psychotherapy in eating disorders: is there a gap between research and practice? *J Eat Disord* 2015; 3: 45.
  20. Гурова О.Ю., Бобров А.Е., Романцова Т.И., Роик О.В. Метаболические и психопатологические особенности у больных морбидным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2007; 3. / Gurova O.Yu., Bobrov A.E., Romantsova T.I., Roik O.V. Metabolicheskie i psikhopatologicheskie osobennosti u bol'nykh morbidnym ozhireniem. *Ozhirenie i metabolismm*. 2007; 3. [in Russian]
  21. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (7): 724–31.
  22. Field AE, Sonneville KR, Micali N et al. Prospective association of common eating disorders and adverse outcomes. *Pediatrics* 2012; 130 (2): e289–95.
  23. Sonneville KR, Horton NJ, Micali N et al. Longitudinal associations between binge eating and overeating and adverse outcomes among adolescents and young adults: does loss of control matter? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; p. 1–7.
  24. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Современные подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени. В сб. Научно-практической конференции ГКГ МВД России. М.: ГКГ МВД России, 2011; с. 52–3. / Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Sovremennye podkhody k terapii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. V sb. Nauchno-prakticheskoi konferentsii GKG MVD Rossii. M.: GKG MVD Rossii, 2011; s. 52–3. [in Russian]
  25. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсodeзоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 147–52. / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu. i dr., rabochaya gruppy issledovaniia RAKURS. Izuchenie vliianiia ursodezoksikholevoi kisloty na effektivnost' i bezopasnost' terapii statinami u bol'nykh s zabolevaniiami pecheni, zhelchnogo puzyria i/ili zhelcheyvodivodivashchikh putei (issledovanie RAKURS). *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (2): 147–52. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маев Игорь Вениаминович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Гегель Наталья Викторовна** – психиатр, психотерапевт Клиники психиатрии и психотерапии ЕМЦ

**Дичева Диана Тодоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: di.dicheva@yandex.ru

**Миронова Екатерина Михайловна** – клин. ординатор 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

**Казолин Александр Нисонович** – акад. РАЕН, д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Кудряшова Ксения Олеговна** – лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин

Е.В.Гончарова<sup>✉1</sup>, Н.А.Петунина<sup>1</sup>, О.Л.Бокерия<sup>2</sup>, А.А.Архипкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 8;

<sup>3</sup>ООО «Научный центр ЭФИС». 105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 16–18.

В ходе ретроспективного и поперечного исследования оценена распространенность метаболического синдрома и метаболически здорового ожирения у молодых мужчин с дебютом ожирения с подросткового периода. Наблюдалось значительное сокращение фенотипа метаболически здорового ожирения при сравнении с подростковым периодом, а также с учетом дополнительных субклинических факторов риска: индекса НОМА-IR и высокочувствительного С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, метаболически здоровое ожирение, молодые мужчины, индекс LAP, ожирение.

✉goncharova\_ev@list.ru

**Для цитирования:** Гончарова Е.В., Петунина Н.А., Бокерия О.Л., Архипкин А.А. Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 64–67.

## Metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men

E.V.Goncharova<sup>✉1</sup>, N.A.Petunina<sup>1</sup>, O.L.Bokeriia<sup>2</sup>, A.A.Arhipkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, 8;

<sup>3</sup>Science Center EFIS. 105062, Russian Federation, Moscow, ul. Sadovaia-Chernogriazskaia, d. 16–18.

A retrospective and cross-sectional study evaluated the prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men with obesity debut with adolescence. There was a significant reduction in the phenotype of the metabolically healthy obese when compared to adolescence, as well as taking into account additional risk factors for subclinical: HOMA-IR index, and high-sensitivity C-reactive protein.

**Key words:** metabolic syndrome, metabolically healthy obese young men, the LAP index, obesity.

✉goncharova\_ev@list.ru

**For citation:** Goncharova E.V., Petunina N.A., Bokeriia O.L., Arhipkin A.A. Metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in young men. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 64–67.

Распространенность ожирения в 2014 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет более 13% взрослого населения [1].

Известно, что пациенты с ожирением имеют различные метаболические проявления. Ожирение признано основным звеном в формировании опасного комплекса патологических состояний, который обозначается клиническим термином «метаболический синдром» (МС). Существует взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ростом осложнений ожирения, которые приводят к росту заболеваемости и смертности [2]. Основную роль в развитии осложнений у пациентов, страдающих ожирением, играют топографическое распределение жировой ткани и степень выраженности избытка массы тела. Однако жировая ткань потенциально может играть защитную роль. Такой клинический фенотип обозначают как метаболически здоровое (инсулиночувствительное) ожирение – МЗО, распространенность которого, по разным данным, составляет от 10 до 50%.

В настоящее время наиболее актуальными определениями МС являются критерии IDF (International Diabetes Federation – Международная федерация диабета), 2005 г. [3], и JIS (Joint Interim Societies, Совместный промежуточный отчет), 2009 г. [4] (табл. 1). Преимуществами критериев IDF 2005 г. является от-

ражение окружности талии (ОТ) как суррогатного маркера висцерального ожирения, что важно для пациентов с ожирением, а классификация JIS 2009 г. является полезным инструментом для группы пациентов с нормальной массой тела.

В то же время существует множество попыток дать определение МЗО, но четких критериев данного состояния до настоящего времени нет. Существует более 40 определенных МЗО, в связи с чем не до конца изучена частота встречаемости данного «клинического фенотипа» [5].

Целью нашего исследования стало изучение частоты развития МС и МЗО у молодых мужчин с дебютом ожирения с подросткового периода, а также прогностической значимости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе пациентов.

### Материалы и методы

Принимая во внимание гендерные различия риска развития и манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, лабораторных и инструментальных показателей, в качестве объекта исследования была выбрана группа молодых мужчин в возрасте 22–35 лет (с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> на визите включения в исследование и ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> при ретроспективном анализе в возрасте 16–18 лет при обследовании по поводу экзогенно-конституционального ожирения).

Критерии	IDF, 2005	JIS, 2009
ОТ >94 см (муж), >80 см (жен)	Основной	Любые 3 из перечисленных
Артериальное давление >130 мм рт. ст. и >85 мм рт. ст.*		
ТГ >1,7 ммоль/л**		
ЛПВП <1,03 ммоль/л**		
Глюкоза натощак >5,6 ммоль/л***		
Здесь и далее в табл. 2: *или лечение ранее диагностированной гипертонии; **или специфическое лечение этой липидной аномалии; ***или ранее диагностированный сахарный диабет типа 2 (если выше 5,6 ммоль/л или 100 мг/дл, оральный глюкозотолерантный тест строго рекомендуется).		



Таблица 2. Критерии МС и МЗО		
Критерии МС по IDF, 2005 г.	Критерии МЗО №1	Критерии МЗО №2 с дополнительным анализом субклинических факторов риска: НОМА-IR и вчСРБ
ОТ > 94 см	Обязательный	Обязательный
Артериальное давление > 130 мм рт. ст. и > 85 мм рт. ст.*	МЗО исключается при наличии 2 и более дополнительных критериев	МЗО исключается при наличии 2 и более дополнительных критериев
ТГ > 1,7 ммоль/л**		
ЛПВП < 1,03 ммоль/л**		
Глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л***		
вчСРБ > 3 мг/л		
НОМА-IR > 2,77		

Ретроспективная группа составила 250 человек. Из них основную группу наблюдения составили 70 пациентов, которые были дообследованы в соответствии с планом исследования и были проанализированы по следующим признакам:

1. ИМТ и степень ожирения по ВОЗ с дополнительным анализом лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (с тяжелым и морбидным ожирением) [6].

2. Наличие критериев МС согласно критериям IDF (2005 г.) и JIS (2009 г.). В связи с одинаковой частотой МС по критериям IDF и JIS дальнейший анализ проводился исходя из критериев IDF.

Биохимические исследования крови выполнялись на закрытом автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 Plus, Roche, Hitachi, Япония.

Для определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови использовался набор реагентов Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive, Roche Diagnostics GmbH, исследование проводилось иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением. Уровень вчСРБ < 1 мг/л указывает на низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 1–3 мг/л – средний риск ССЗ и более 3 мг/л – высокий риск ССЗ [7].

Для определения концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови использовались набор реагентов Triglycerides, Roche Diagnostics GmbH, энзиматический колориметрический метод.

Для определения концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови использовались набор реагентов HDL-Cholesterol plus 3rd generation, Roche Diagnostics GmbH, гомогенный энзиматический колориметрический метод.

Для определения концентрации глюкозы в сыворотке крови использовались набор реагентов Glucose HK, Roche Diagnostics GmbH, ферментный метод.

Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови выполнялось на закрытом автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter, Inc. UniCell DxI 800 (США) с использованием набора реагентов Access Ultrasensitive Insulin, Beckman Coulter, Inc., методом хемилюминесцентного иммунного анализа. Референсные значения показателя: 1,9–23 мкЕд/мл.

Индекс инсулинорезистентности рассчитывался с учетом концентрации ИРИ и глюкозы плазмы натощак с помощью наиболее распространенных в клинической практике непрямых методов – модели оценки гомеостаза НОМА-IR (по Matthews) и индексу CARO:

**НОМА-IR** = глюкоза плазмы натощак × ИРИ базальный / 22,5, где за норму принят показатель менее 2,77.

**CARO** = глюкоза плазмы натощак / ИРИ базальный, за норму принят показатель более 0,3.

**Индекс LAP** (lipid accumulation product – результат аккумуляции липидов) был предложен Н.Кahn в 2005 г. и рассчитывался на основании 2 переменных – ОТ и уровня ТГ, измеренного натощак:

**LAP** (для мужчин) = [ОТ (см) - 65] × ТГ (ммоль/л).

Значения, рассчитанные Н.Кahn в популяции мужчин в возрасте 18–24 лет, составили 15,5 (9,2; 27,6) см×ммоль/л, в возрасте 25–49 лет – 35,5 (20,1; 63,2) см×ммоль/л [8].

Критерии МС и МЗО, используемые в нашем исследовании, представлены в табл. 2.

### Результаты и обсуждение

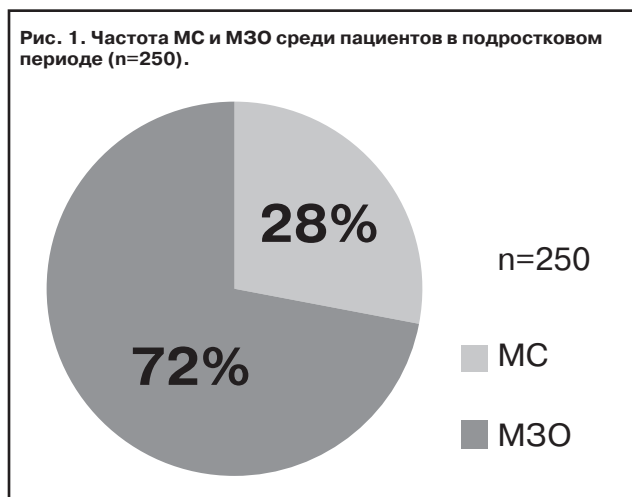
В ходе ретроспективного анализа при обработке 250 карт пациентов, имеющих ожирение 1–3-й степени в подростковом периоде в возрасте 16–18 лет, в 58% случаев отмечено ожирение 1-й степени; 37,6% – ожирение 2-й степени; 4% – ожирение 3-й степени по ВОЗ.

МС по критериям IDF ретроспективно был диагностирован в 28%, а МЗО – в 72% случаев (рис. 1).

При телефонном контакте на момент исследования нормальную массу тела имели 0,8% пациентов, избыточную массу тела по классификации ВОЗ – 18,4%, ожирение 1-й степени – 36,4%, 2-й – 20,8%, 3-й – 23,6%.

Таким образом, выяснилось, что за прошедший период 27% снизили массу тела, в том числе 18% – до избыточной массы тела и 0,8% – до нормальной массы тела, 41% сохранили массу и 32% опрошенных увеличили степень ожирения.

Рис. 1. Частота МС и МЗО среди пациентов в подростковом периоде (n=250).

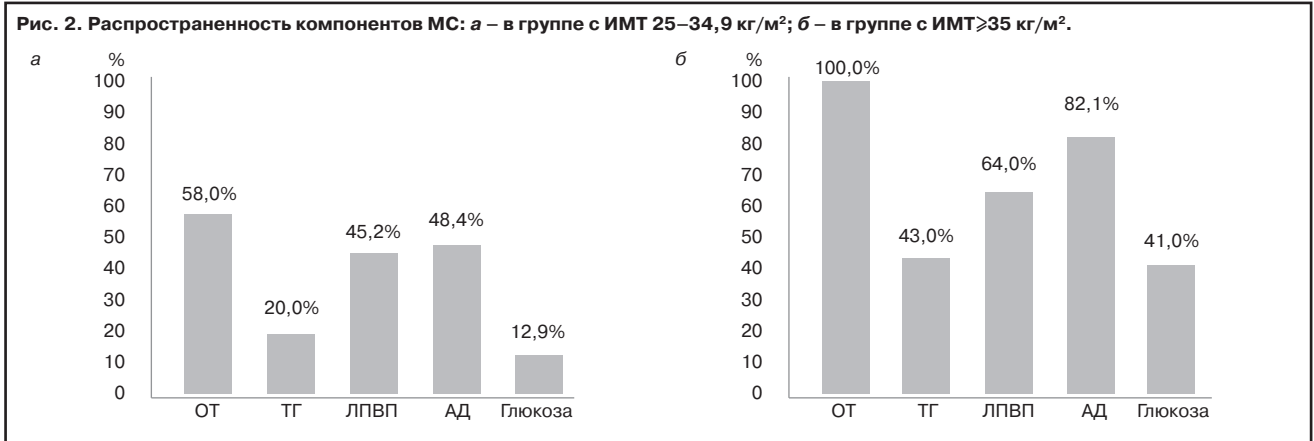


В ходе поперечного анализа в соответствии с полученными значениями ИМТ пациенты имели: избыточную массу тела по классификации ВОЗ (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, n=9, 12,9%), ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, n=22, 31,4%), ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, n=15, 21,4%), ожирение 3-й степени (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, n=24, 34,3%). Кроме того, был проведен дополнительный анализ лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> с последующим разделением на 2 группы: 1-я группа (n=31, 44,3%), где ИМТ составил 25–34,9 кг/м<sup>2</sup>; 2-я группа (n=39, 55,7%) с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>.

Дополнительно проводился сравнительный анализ в группах пациентов в зависимости от отсутствия/наличия

**Таблица 3. Частота встречаемости МС среди лиц с разной степенью ожирения.**

			ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				Всего
			ИМТ 25–29,9	ИМТ 30–34,9	ИМТ 35–39,9	ИМТ ≥40	
Группы МС	МС 0	абс.	8	8	4	2	22
		%	88,9	36,4	26,7	8,3	31,4
	3 критерия МС	абс.	1	8	3	9	21
		%	11,1	36,4	20,0	37,5	30,0
	4 критерия МС	абс.	0	6	4	8	18
		%	0	27,3	26,7	33,3	25,7
5 критериев МС	абс.	0	0	4	5	9	
	%	0	0	26,7	20,8	12,9	
Всего	абс.	9	22	15	24	70	
	%	100	100	100	100	100	



МС по критериям IDF: «МС 0» (нет МС, n=22) и «МС» (3–5 критериев МС, n=48).

При анализе распространенности МС среди групп пациентов с различным ИМТ было выявлено, что в группе пациентов с ИМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> (n=22) МС наблюдался в 91,7% случаев (наличие 3–5 критериев МС) и не наблюдался лишь у 2 из 24 обследованных.

В группе пациентов с ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела по ВОЗ) число пациентов без МС составило 88,9%, не было ни одного наблюдения с 4 или 5 критериями МС. Все это позволяет говорить о большей распространенности МС среди пациентов с морбидным ожирением (p=0,002). В табл. 3 можно также проследить тенденцию к снижению числа наблюдений пациентов без МС при возрастании ИМТ.

При попарном сравнении частот наличия МС при разной степени ожирения были выявлены достоверные различия между группами с избыточной массой тела и ожирением 2-й степени (p=0,003) и группами с ожирением 1 и 3-й степени (p=0,025), т.е. имеется тенденция к повышению частоты развития МС в указанных группах.

Распространенность каждого из отдельных компонентов МС в группах с ИМТ 25–34,9 кг/м<sup>2</sup> и с ИМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup> так же достоверно возрастала (p=0,000, p=0,000, p=0,005, p=0,000 и p=0,000 соответственно); рис. 2.

Нами также был проведен анализ распространенности МЗО в группе поперечного анализа (n=70) по критериям, представленным в табл. 2. По первым критериям распространенность МЗО среди всей группы обследованных составила 31%, а при учете субклинических факторов риска (вчСРБ >3 мг/л и индекса инсулинорезистентности НОМА >2,77) сократилась до 1,5% и была отмечена только при ИМТ <29,9 кг/м<sup>2</sup> (рис. 3).

Распространенность МЗО по указанным критериям в группах с разным ИМТ показана в табл. 4.

В связи с тем что ИМТ не является оптимальным маркером для оценки риска связанных с ожирением заболеваний, на основании исследования NHANES III, опубликован-

**Таблица 4. Распространенность МЗО среди групп пациентов с разной степенью избытка массы тела (%).**

Группы по ИМТ (ВОЗ)	По критериям МЗО №1	По критериям МЗО №2
Избыточная масса тела	88,9	44,4
Ожирение 1	36,4	0
Ожирение 2	26,7	0
Ожирение 3	8,3	0

**Таблица 5. Ассоциации с индексом LAP**

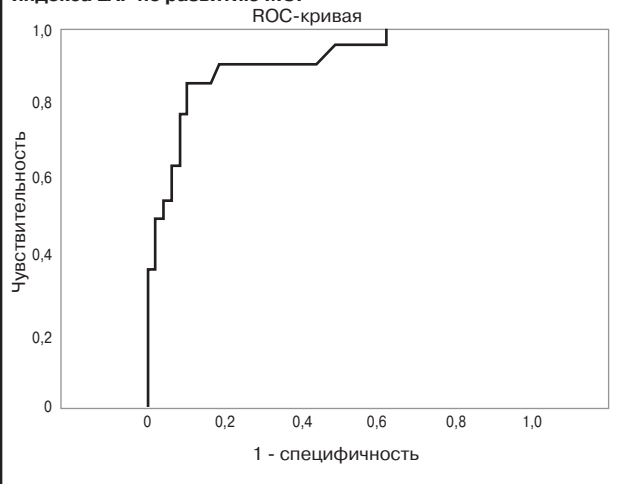
Параметр, коррелирующий с LAP	p	Коэффициент корреляции, r
Масса тела	<0,001	0,472
ИМТ	<0,001	0,409
ИА	<0,001	0,366
ЛПВП	<0,001	-0,334
Мочевая кислота	<0,001	0,314
Клиренс креатинина	<0,001	0,314
Инсулин	<0,001	0,300
НОМА	<0,001	0,309
CARO	0,001	-0,272
АЛТ	0,005	0,231
ОХС	0,026	0,185
ЧСС	0,040	0,169

ного Н.Кahn в 2005 г., был предложен альтернативный индекс LAP. Значения LAP для мужчин более резко возрастали в возрасте до 50 лет. Выше этого возраста половые различия ослабевали. При сравнении LAP с ИМТ в отношении сердечно-сосудистых факторов риска переменная LAP была последовательно более неблагоприятной (p<0,01), чем ИМТ, для 9 из 11 переменных сердечно-сосудистого риска (общий холестерин – ОХС, липопротеиды низкой плотно-

Рис. 3. Частота фенотипа МЗО среди групп пациентов с разной степенью избытка массы тела.



Рис. 4. Характеристическая кривая (ROC-кривая) уровня индекса LAP по развитию МС.



сти, холестерин ЛПВП – ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП, апополипротеин – АпоВ, АпоВ/АпоА1, липопротеиды низкой плотности/АпоВ, мочевая кислота, частота сердечных сокращений – ЧСС), но не для систолического и диастолического артериального давления ( $p>0,2$ ).

В нашем исследовании индекс LAP был ассоциирован с изменениями в ряде лабораторных и инструментальных показателей (табл. 5).

Как видно из табл. 5, в нашем исследовании индекс LAP коррелировал с показателями метаболического риска, такими как масса тела, ИМТ, индекс атерогенности (ИА), ХС ЛПВП, ОХС, мочевая кислота, инсулин, индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и CARO. Полученные данные в целом согласуются с данными Н.Кahn и в нашей работе дополнены ассоциацией индекса LAP с такими показателями риска, как уровень ИА, аланинаминотрансфераза (АЛТ), инсулин, индексы НОМА-IR и CARO, клиренс креатинина (по формуле Кокрофта–Голта).

Нами была показана возможность использования индекса LAP для упрощенного скрининга МС у молодых мужчин с дебютом ожирения с подросткового периода. При этом пороговое значение индекса LAP, указывающее на повышенный риск МС среди обследованных пациентов, составило 69,6 см<sup>3</sup>ммоль/л (площадь под кривой – AUC 0,91; чувствительность метода 90,9%, специфичность 81,2%); рис. 4.

## Выводы

1. В обследованной группе пациентов (250 человек) ретроспективно частота МС составила 28,4%, МЗО – 71,6%. На момент обследования в группе пациентов (70 человек) частота МС возросла до 69%, а в 31% было выявлено МЗО.

2. При учете повышения провоспалительного маркера вчСРБ $>3$  мг/л и индекса инсулинорезистентности НОМА $>2,77$  отмечалось сокращение распространенности клинического фенотипа МЗО с 31 до 1,5% и сохранялось только при ИМТ $<29,9$  кг/м<sup>2</sup>.

3. С целью упрощенного скрининга МС у молодых мужчин с ожирением можно использовать индекс LAP с отрезной точкой 69,6 см<sup>3</sup>ммоль/л (площадь под кривой – AUC 0,91; чувствительность метода 90,9%, специфичность 81,2%), который был ассоциирован с массой тела ( $p=0,000$ ,  $r=0,472$ ), ИМТ ( $p=0,000$ ,  $r=0,409$ ), ЧСС ( $p=0,040$ ,  $r=0,169$ ),

значениями ИА ( $p=0,000$ ,  $r=0,366$ ), ОХС ( $p=0,026$ ,  $r=0,185$ ), мочевой кислоты ( $p=0,000$ ,  $r=0,314$ ), клиренса креатинина ( $p=0,000$ ,  $r=0,314$ ), АЛТ ( $p=0,005$ ,  $r=0,231$ ), инсулина ( $p=0,000$ ,  $r=0,300$ ), индексов НОМА-IR ( $p=0,000$ ,  $r=0,309$ ) и CARO ( $p=0,001$ ,  $r=-0,272$ ), ЛПВП ( $p=0,000$ ,  $r=-0,334$ ).

## Литература/References

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no 311: World Health Organization; 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
- Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. AACE/ACE guidelines. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity – executive summary. *Endocr Pract* 2016. DOI: 10.4158/EPI161365.GL
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome. A new worldwide definition. *Metabolic syndrome – a new world-wide definition. Diabet Med* 2006; 23 (5): 469–80. <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640–5. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644> <http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.long>
- Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (3): 219–27.
- Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH 1998. [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob\\_gdlns.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob_gdlns.pdf)
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511. <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/107/3/499.full.pdf>
- Kahn H. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5 (1): 26. DOI: 10.1186 / 1471-2261-5-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1236917/>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гончарова Екатерина Валерьевна – ассистент каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: goncharova\_ev@list.ru

Петунина Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Бокерия Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зам. рук. отд-ния хирургического лечения интерактивной патологии, глав. науч. сотр. ФГБУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Архипкин Александр Алексеевич – канд. биол. наук, зав. лаб., врач клинической лабораторной диагностики ООО НЦ ЭФИС

# Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности

Д.И.Трухан<sup>✉</sup>, Д.С.Иванова

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

Последние десятилетия ознаменовались выраженным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения. Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является метаболический синдром (МС). Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов и почти у 1/2 обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС. Перспективным препаратом при НАЖБП, ассоциированной с ожирением и нарушением метаболических процессов в организме, является таурин.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, лечебно-профилактические рекомендации, таурин, Дибикор.

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 68–74.

## Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic opportunities

D.I.Trukhan<sup>✉</sup>, D.S.Ivanova

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

Recent decades have seen a marked increase in the prevalence of diseases associated with a change in the nature of power and way of life. One of the most often associated with pathological conditions of obesity is a metabolic syndrome (MS). Almost all patients with MS there is fatty degeneration of hepatocytes, and nearly half found steatohepatitis, which can be considered non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as the hepatic component of MS. A promising drug in NAFLD associated with obesity and impaired metabolic processes in the body, is taurine.

**Key words:** obesity, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, medical and preventive recommendations, taurine, Dibikor.

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

**For citation:** Trukhan D.I., Ivanova D.S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic opportunities. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 68–74.

Последние десятилетия ознаменовались выраженным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения.

На официальном сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечено, что в 2014 г. в мире имеют избыточную массу тела более 1,9 млрд взрослых, а более 600 млн страдают ожирением [1]. В системном метаанализе (1769 отчетов, опросов, исследований) распространенности избыточной массы тела и ожирения за период 1980–2013 гг. наглядно показано увеличение в мире доли взрослых и детей с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. В медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин «globesity», подчеркивающий глобальность и значимость данного явления. К настоящему времени свыше 1/3 взрослых в мире имеют избыточную массу тела – 36,9% мужчин и 38% женщин, а каждый десятый в мире страдает ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) [2].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистой патологии, а среди заболеваний органов пищеварения – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Так, по данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение predispose развитию до 44% всех случаев СД типа 2 (СД 2), до 23% случаев ишемической болезни сердца [1]. В европейских странах, по данным Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения является 80% случаев СД 2, 35% – ишемической болезни сердца и 55% – артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение является чрезвычайно дорогостоящей проблемой здравоохранения и с точки зрения экономики, и с точки зрения индивидуального и общественного здоровья, долголетия и психологического благополучия [1, 4, 5].

На сегодняшний день ожирение не считается только эстетической проблемой, вызванной переизбытком и отсутствием самоконтроля. ВОЗ, национальные и международные медицинские и научные общества в настоящее время рассматривают ожирение как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани в результате многочисленных экологических и генетических факторов – adiposity-based chronic disease [6]. Например, в соответствии с определением Американского сообщества по хирургии метаболизма и ожирения (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейрорегулируемое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [7].

По характеру распределения жира выделяют 2 основных типа ожирения – абдоминальное и глутеофemorальное. При абдоминальном типе основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (андройдный, или мужской, тип ожирения). При глутеофemorальном типе отмечается преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах (гиноидный, или женский, тип ожирения). При смешанном типе отмечается равномерное распределение жировых отложений во всем организме человека.

В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в Международную классификацию болезней, а в качестве основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ. В настоящее время количественная оценка ожирения на основе ИМТ по-прежнему широко используется (табл. 1).



**Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)**

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Увеличение массы тела	25–29,9
Ожирение 1-й степени	30–34,9
Ожирение 2-й степени	35–39,9
Ожирение 3-й степени – болезненное (морбидное) ожирение	≥40

Вместе с тем, в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного ИМТ и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным ИМТ и небольшим ожирением по сравнению с нормальным и сниженным ИМТ. Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, в рекомендациях ААСЕ/АСЕ, 2014 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) [8] предлагается оценивать значение ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ним состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, бронхиальная астма, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и urgentное недержание мочи, психологические расстройства/стигматизация [8].

МС является одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Основным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень артериальной давления (АД) >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов (≥1,7 ммоль/л); снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) ≥7,8 и <11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и более и менее 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак 6,1 и более и менее 7,0 ммоль/л в со-

четании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥7,8 и менее 11,1 ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [9].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов и почти у 1/2 обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве печеночного компонента МС [10–12].

В настоящее время понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный, или метаболический, стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и с нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [13] и дислипидемией [14, 15], у 3 из 5 пациентов с СД 2 [16, 17]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19], СД 2, хронической болезни почек и колоректального рака [12, 20].

### Эпидемиология НАЖБП

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует в разных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических группах, например среди испаноязычных людей, достигает 45% [21]. Распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [18].

В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени в США с 1988 по 2008 г. [22]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 и АГ.

НАСГ имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет в 60–75% случаев [23]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG\_L\_01903 (2007 г.) под ру-

**Таблица 2. Классификация ожирения ААСЕ/АСЕ (2014 г.) [8]**

Стадия ожирения	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточная масса тела	≥25	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение, 0-я стадия	≥30	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение, I стадия	≥25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение, II стадия	≥25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

ководством академика В.Т.Ивашкина, которое включало более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз соответственно в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знали лишь 1% из обследованных лиц [10, 24].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению печени и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням подведены итоги всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов и более 1 тыс. гастроэнтерологов, терапевтов и педиатров, ведущих амбулаторный прием. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на молодые возрастные группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup>, ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [25, 26].

Из представленных эпидемиологических данных вытекает важный практический вывод: каждый 3–4-й пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [10, 25, 26].

### Диагностика

Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и свидетельствуют лишь о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести [27, 28].

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие характерные для хронических заболеваний печени симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи.

При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [29, 30]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2–3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСТ/АЛТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСТ/АЛТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40% пациентов.

Синдром холестаза: гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев (чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах

нормы), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 1/3–2/3 больных НАСГ возможно повышение активности ЩФ и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм. Мезенхимально-воспалительный синдром и синдром гепатодепрессии не характерны для НАСГ.

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным <sup>99m</sup>Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ. Фиброгастродуоденоскопия позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [31].

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости пациента выявляют признаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся:

- 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень);
- 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками;
- 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка;
- 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала.

В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизменной паренхиме печени [29, 30].

Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) для неинвазивной диагностики тяжести поражения печени в разных клинических ситуациях, в том числе и при НАЖБП, рекомендуют [32, 33] использовать индексы стеатоза (FLI) [34] и фиброза печени (NFS) [35].

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ. В соответствии с рекомендациями Болонской конференции (2009 г.) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента, СД 2, абдоминального (андроидного) ожирения, тромбоцитопении  $140 \times 10^9$ /л и менее, инсулинорезистентности, любые косвенные признаки цирроза [36]. В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

### Принципы терапии

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможности использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно раньше, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, которая обеспечивает противовоспалительную активность, и направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [27, 29, 31, 37, 38].

Перспективным препаратом при НАЖБП, ассоциированной с ожирением и нарушением метаболических процессов в организме, является таурин. Таурин является жизненно необходимой сульфаминокислотой, которая является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеинамина). Способствует нормализации функций клеточных мембран, активации энергетических обменных процессов, стимулирует репаративные и регенерационные процессы [39, 40].

Таурин обладает осморегуляторным и мембранопротекторными свойствами, положительно влияет на фосфолипидный состав мембран клеток, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках. У таурина выявлены свойства тормозного нейромедиатора, он обладает антистрессорным действием, может регулировать высвобождение  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, адреналина, пролактина и других гормонов, а также регулировать ответы на них. Участвуя в синтезе белков дыхательной цепи в митохондриях, таурин регулирует окислительные процессы и проявляет антиоксидантные свойства; влияет на ферменты, такие как цитохромы, ответственные за метаболизм различных ксенобиотиков.

Биологический синтез таурина недостаточен для поддержания у человека тех биохимических процессов, в которых он задействован. Основным источником таурина являются мясные и рыбные продукты. При дефиците таурина в питании или в результате каких-либо иных причин (СД, ишемия, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ любой клетки любого органа. Так, эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что потребление с пищей таурина обратно пропорционально распространенности болезней обмена веществ [41].

Наиболее известным препаратом таурина в нашей стране является препарат Дибикор<sup>®</sup> компании ООО «ПИК-ФАРМА». В клинической практике основной и наиболее изученной сферой применения препарата Дибикор<sup>®</sup> является СД 1 и 2. В многочисленных исследованиях у больных СД [42–49] и МС [50–53] получены убедительные данные о благоприятном влиянии препарата Дибикор<sup>®</sup> в составе комплексной терапии на углеводный и жировой обмен. При СД приблизительно через 2 нед после начала приема препарата Дибикор<sup>®</sup> снижается уровень глюкозы в крови. Отмечено и выраженное снижение концентрации триглицеридов, в меньшей степени – уровня ХС, уменьшение атерогенности липидов плазмы.

Дибикор<sup>®</sup> зарекомендовал себя эффективным и безопасным препаратом при наличии у больных СД сопутствующей кардиальной патологии [44, 45, 49, 54, 55]. Установлено, что лечение препаратом Дибикор<sup>®</sup> при сердечно-сосудистой недостаточности ведет к уменьшению застойных явлений в малом и большом кругах кровообращения: снижается внутрисердечное диастолическое давление, повышается сократимость миокарда (максимальная скорость сокращения и расслабления, индексы сократимости и релаксации) [44, 54, 55]. Препарат умеренно снижает АД у пациентов с АГ и практически не влияет на его уровень у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью с пониженным АД. Дибикор<sup>®</sup> уменьшает побочные явления, возникающие при передозировке сердечных гликозидов и блокаторов медленных кальциевых каналов [56, 57].

В печени таурин образует конъюгаты с желчными кислотами (ацилируясь ими по аминогруппе), образовавшие-



ся конъюгаты (например, таурохолевая и тауродезоксихолевая кислоты) входят в состав желчи и, являясь поверхностно-активными веществами, способствуют эмульгированию жиров в кишечнике. Недостаточность таурина в печени ведет к нарушению желчевыделения, образованию камней, изменению обмена ХС и липидов.

Гепатопротективные свойства таурина отмечены в большом числе экспериментальных работ при неалкогольном [58, 59] и алкогольном [60–62] стеатозе, диетических погрешностях [63–66] и приеме лекарственных препаратов [67–69]. При диффузных заболеваниях печени таурин увеличивает кровоток, улучшает микроциркуляцию и уменьшает выраженность цитолиза [70].

В клинической практике гепатопротективные свойства Дибикора продемонстрированы у пациентов с алкогольной болезнью печени [71, 72], при применении туберкуло-статиков [73, 74] и противогрибковых препаратов [75].

В целом ряде работ была продемонстрирована клиническая эффективность Дибикора и у пациентов с НАЖБП [76–2]. Основные исследования проведены в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии, ныне Московском клиническом научно-практическом центре, под руководством профессора Л.А.Звенигородской [76, 78, 79, 81, 82].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании у больных НАЖБП и СД 2 Дибикор® назначался по 0,5 г 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 3 мес. Прием Дибикора статистически значимо улучшал показатели билирубина, АСТ, АЛТ, ХС, фибриногена, массы тела и ИМТ [76, 78, 79]. Кроме этого, применение Дибикора улучшает самочувствие больных, а также способствует нормализации повышенного АД. В последующих исследованиях отмечено, что фармакотерапия больных НАЖБП с включением препарата Дибикор®, обладающего свойствами антиоксиданта, способствует удалению свободных радикалов за счет повышения доступности глутатиона и гипотаурина. Таурин ингибирует генерацию активных молекул перекисей и супероксидных анионов, тем самым снижаются уровень малонового диальдегида и активность маркеров воспаления [81, 82].

У пациентов с НАСГ, ассоциированным с ожирением и СД, Дибикор® улучшает показатели липидного и гликемического профиля, положительно влияя на динамику печеночных проб (достоверное снижение АЛТ, АСТ, ГГТП) и весовых показателей [73]. Позитивное влияние Дибикора отмечено и в комплексной терапии больных с коморбидным ожирением с синдромом диспепсии на пищевой статус, клинические проявления, вегетативный баланс, а также АД, углеводный и липидный обмен [80].

В исследовании, проведенном в ГБОУ ВО ВолГМУ профессором М.Е.Стаценко и соавт., проводилась оценка влияния таурина (Дибикор® в дозе 500 мг 2 раза в сутки) при его использовании в составе комбинированной 16-недельной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД 2 на функциональное состояние печени, показатели индекса стеатоза и фиброза печени, углеводного и липидного обмена, выраженность инсулинорезистентности [83].

В конце 16-недельной терапии таурином отмечено положительное влияние препарата на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза (снижение АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП), и протромбиновый индекс. Назначение таурина в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД 2 также сопровождалось достоверным снижением индекса стеатоза печени на  $\Delta\% = -23,57\%$  в сравнении с контрольной группой ( $\Delta\% = -3,2\%$ ), в которой пациенты не получали Дибикор®. Индекс фиброза печени снижался статистически значимо также в группе пациентов, принимавших Дибикор® ( $\Delta\% = -29,5\%$  vs  $\Delta\% = -1,56\%$  в контрольной группе). Кроме того, на фоне приема таурина

отмечено достоверное уменьшение коллагена IV типа и маркера угнетения деградации коллагена ТИМП-1 в сыворотке крови, что косвенно может свидетельствовать об уменьшении прогрессирования фибротических изменений в печени.

Применение Дибикора в составе комбинированной 16-недельной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 сопровождалось уменьшением тяжести ХСН и улучшением центральной гемодинамики (статистически значимым оказалось увеличение фракции выброса левого желудочка). На фоне терапии таурином отмечено снижение уровня атерогенных липидов (ХС липопротеидов низкой плотности и триглицеридов), улучшение показателей углеводного обмена (снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и индекса НОМА).

Полученные авторами результаты [83] продемонстрировали, что включение таурина в состав 16-недельной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 сопровождается значимым органо-, гепато- и кардиопротективным действием. Дополнительное назначение таурина пациентам с СД 2 может быть использовано для коррекции метаболических нарушений, усиливая гипогликемирующие, липидснижающие эффекты базисной терапии у этой категории пациентов.

Эффективность Дибикора в отношении влияния на углеводный и липидный обмен, его гепатопротективный и антиоксидантный эффекты определяют возможность применения препарата при НАЖБП, ассоциированной с ожирением и МС, для коррекции и профилактики метаболических нарушений.

#### Литература/References

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated January 2015. URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2014; 384 (9945): 766–81.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: The gateway to ill health – an EA-SO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6 (2): 117–20.
- Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28 (5): 822–31.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273 (3): 219–34.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization. 2013.
- Defining Obesity. URL: <http://asmb.org/patients/disease-of-obesity>
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract* 2014; 20 (9): 977–89.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. URL:<http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013/> / Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdравookhraneniia RF. 2013. URL:<http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013/> [in Russian]
- Драпкина О.М, Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос. мед. вести.* 2010; 2: 72–8. / Drapkina O.M, Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma. *Ros. med. vesti.* 2010; 2: 72–8. [in Russian]
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 1: 3–9. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni v praktike vracha pervogo kontakta. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2012; 1: 3–9. [in Russian]
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239: 192–202.



13. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45 (4): 600–6.
14. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5 (5): 1544–60.
15. Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4 (6): 517–24.
16. Williamson RM, Price JF, Glancy S et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34 (5): 1139–44.
17. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnykh i gematologicheskikh zabolevaniy. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015. [in Russian]
18. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2013; 167 (4): 1109–17.
19. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51 (11): 1947–53.
20. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59 (3): 1174–97.
21. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 5–10.
22. Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год. *Клин. гастроэнтерология и гепатология. Рус. изд.* 2011; 5: 261–7. / Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Izmenenie rasprostranennosti osnovnykh khronicheskikh boleznei pecheni v SShA s 1998 po 2008 god. *Klin. gastroenterologiya i gepatologiya. Rus. izd.* 2011; 5: 261–7. [in Russian]
23. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37 (5): 1202–19.
24. Drapkina O, Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation. *International liver congress. 2010. Abstract book*; p. 138.
25. Подведение итогов всероссийского исследования DIREG-2. URL: <http://ria-ami.ru/read/19366> / Podvedeniye itogov vserossiiskogo issledovaniia DIREG-2. URL: <http://ria-ami.ru/read/19366> [in Russian]
26. Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570> / Podvedeny itogi Vserossiiskogo epidemiologicheskogo issledovaniia rasprostranennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570> [in Russian]
27. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справ. врача общей практики. 2013*; 3: 58–68. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. Rol' vracha obshchei praktiki v diagnostike i lechenii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Sprav. vracha obshchei praktiki. 2013*; 3: 58–68. [in Russian]
28. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Мед. совет.* 2016; 4: 116–22. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni, assotsirovannaia s ozhireniem: vozmozhnosti essentsial'nykh fosfolipidov. *Med. sovet.* 2016; 4: 116–22. [in Russian]
29. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2014; 2: 10–5. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii vracha pervogo kontakta. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.)*. 2014; 2: 10–5. [in Russian]
30. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Мед. совет.* 2015; 17: 78–84. / Trukhan D.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: lechebnye i dieticheskie rekomendatsii na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. *Med. sovet.* 2015; 17: 78–84. [in Russian]
31. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. SPb.: Foliant, 2010. [in Russian]
32. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63 (1): 237–64.
33. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1388–402.
34. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006; 6: 33–8.
35. 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 (4): 846–54.
36. Ratziu V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. *EASL Special Conference "NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease"*, Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts; p. 29.
37. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoi. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
38. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т.Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. / Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevaniy organov pishchevarenia: rukovodstvo dlia praktikuuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. V.T.Ivashkina. M.: Litterra, 2007. [in Russian]
39. Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 330–46.
40. Franconi F, Loizzo A, Ghirlanda G, Seghieri G. Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 32–6.
41. Schaffer SW, Azuma J, Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 91–9.
42. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета. *Эффективная фармакотер.* 2008; 2: 12–7. / Mkrtumian A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo dlia lecheniia sakharnogo diabeta. *Effektivnaia farmakoter.* 2008; 2: 12–7. [in Russian]
43. Недосугова Л.В. Место дибикора в комплексной терапии сахарного диабета (литературный обзор). *Фарматека.* 2008; 17: 22–8. / Nedosugova L.V. Mesto dibikora v kompleksnoi terapii sakharnogo diabeta (literaturnyi obzor). *Farmateka.* 2008; 17: 22–8. [in Russian]
44. Тер-Ананиянц Е.А., Машталова О.Г., Куликова И.Е. Опыт применения нового отечественного препарата дибикор у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Профилактическая медицина.* 2008; 1: 21–2. / Ter-Ananians E.A., Mashtalova O.G., Kulikova I.E. Opyt primeneniia novogo otechestvennogo preparata dibikor u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i sakharnym diabetom. *Profilakticheskaia meditsina.* 2008; 1: 21–2. [in Russian]
45. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Алина А.Р. Антиоксидант дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2009; 2: 41–4. / Bondar' I.A., Shabel'nikova O.Yu., Alina A.R. Antioksidant dibikor v lechenii sosudytykh oslozhnenii sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Problemy endokrinologii.* 2009; 2: 41–4. [in Russian]
46. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Таурин в лечении сахарного диабета. *Мед. совет.* 2011; 1–2: 54–8. / Ametov A.S., Soluianova T.N. Taurin v lechenii sakharnogo diabeta. *Med. sovet.* 2011; 1–2: 54–8. [in Russian]
47. Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека.* 2011; 5: 116–9. / Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaia N.Yu., Emel'yanov V.V. Klinicheskaya i metabolicheskaya effektivnost' preparata dibikor u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. *Farmateka.* 2011; 5: 116–9. [in Russian]
48. Доскина Е.В., Кочергина И.И. Новые возможности ведения больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотер.* 2013; 5: 56–61. / Doskina E.V., Kochergina I.I. Noveye vozmozhnosti vedeniia bol'nykh s vpervye vyavlenным sakharnym diabetom 2 tipa. *Effektivnaia farmakoter.* 2013; 5: 56–61. [in Russian]
49. Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Поликлиника.* 2015; 1–2: 58–62. / Nechaeva G.I., Druk I.V., Riapolova E.A. Effektivnost' i perenosimost' taurina u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa i diastolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka. *Poliklinika.* 2015; 1–2: 58–62. [in Russian]
50. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Место дибикора® в терапии больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. *Фарматека.* 2012; 3: 75–80. / Vorokhobina N.V., Kuznetsova A.V. Mesto dibikora® v terapii bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i metabolicheskim sindromom. *Farmateka.* 2012; 3: 75–80. [in Russian]
51. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 2: 44–8. / Kriuchkova I.V., Adamchik A.S. Vozmozhnosti korrektsii narushenii uglevodnogo obmena pri metabolicheskom sindrome. *Ros. kardiol. zhurn.* 2009; 2: 44–8. [in Russian]
52. Мановицкая А.В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом. *Вопр. питания.* 2011; 3: 57–61. / Manovitskaia A.V. Kli-

- nicheskie efekty primeneniia taurina u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. *Vopr. pitaniia*. 2011; 3: 57–61. [in Russian]
53. Аметов А.С., Кочергина И.И., Доскина Е.В. и др. Таурин в комплексной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета. *Тер. архив*. 2011; 10: 31–6. / Ametov A.S., Kochergina I.I., Doskina E.V. i dr. Taurin v kompleksnoi terapii metabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta. *Ter. arkhiv*. 2011; 10: 31–6. [in Russian]
  54. Адамчик А.С., Крючкова И.В. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Фарматека*. 2009; 15: 106–10. / Adamchik A.S., Kriuchkova I.V. Vozmozhnosti korrektsii narushenii uglevodnogo obmena i sutochnogo profilia arterial'nogo davleniia u patsientov s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu i metabolicheskim sindromom. *Farmateka*. 2009; 15: 106–10. [in Russian]
  55. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов. *Сердечная недостаточность*. 2013; 6: 362–8. / Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaia A.M., Shilina N.N. Taurin v terapii khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa: vliianie na mikrosirkulatsiiu i elasticheskie svoistva magistral'nykh sosudov. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2013; 6: 362–8. [in Russian]
  56. Покровская Е.М., Волов Н.А., Васильева И.С. и др. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза. *Мед. совет*. 2012; 12: 18–23. / Pokrovskaiia E.M., Volov N.A., Vasil'eva I.S. i dr. Novye vozmozhnosti lecheniia patsientov s serdечноi nedostatochnost'iu vsledstvie postinfarkt'nogo kardioskleroza. *Med. sovet*. 2012; 12: 18–23. [in Russian]
  57. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Сердечная недостаточность*. 2014; 4: 224–31. / Averin E.E. Opyt primeneniia taurina na etape rehabilitatsii bol'nykh posle kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2014; 4: 224–31. [in Russian]
  58. Gentile CL, Nivala AM, Gonzales JC et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301 (6): 1710–22.
  59. Terashima Y, Nishiumi S, Minami A et al. Metabolomics-based search for therapeutic agents for non-alcoholic steatohepatitis. *Arch Biochem Biophys* 2014; 555–556: 55–65.
  60. Wu G, Yang J, Sun C et al. Effect of taurine on alcoholic liver disease in rats. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643: 313–22.
  61. Chen X, Sebastian VM, Tang H et al. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats. *Hepatology* 2009; 49: 1554–62.
  62. Wu G, Tang R, Yang J et al. Taurine accelerates alcohol and fat metabolism of rats with alcoholic Fatty liver disease. *Adv Exp Med Biol* 2015; 803: 793–805.
  63. Yalcinkaya S, Unlucerci Y, Giris M et al. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: protective effect of taurine. *Nutrition* 2009; 25: 436–4.
  64. Chang YY, Chou CH, Chiu CH et al. Preventive effects of taurine on development of hepatic steatosis induced by a high-fat/cholesterol dietary habit. *J Agric Food Chem* 2011; 59 (1): 450–7.
  65. Cho EJ, Yoon JH, Kwak MS et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates progression of steatohepatitis in mice fed a methionine-choline-deficient diet. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (7): 1461–74.
  66. Li M, Reynolds CM, Sloboda DM et al. Maternal taurine supplementation attenuates maternal fructose-induced metabolic and inflammatory dysregulation and partially reverses adverse metabolic programming in offspring. *J Nutr Biochem* 2015; 26 (3): 267–76.
  67. Waters E, Wang JH, Redmond HP et al. Role of taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 1274–9.
  68. Erman F, Balkan J, Cevikbas U et al. Betaine or taurine administration prevents fibrosis and lipid peroxidation induced by rat liver by ethanol plus carbon tetrachloride intoxication. *Amino Acids* 2004; 27: 199–205.
  69. Nagar HN. The protective effect of taurine against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 2004; 151: 335–43.
  70. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. / Lazebnik L.B., Zvenigorodskaiia L.A. *Metabolicheskii sindrom i organy pishchevarenii*. M., 2009. [in Russian]
  71. Королева М.В. Динамика качества жизни больных алкогольным гепатитом на фоне комплексной терапии с применением антиоксидантов. *Врач-аспирант*. 2014; 6.2: 294–300. / Koroleva M.V. Dinamika kachestva zhizni bol'nykh alkohol'nym gepatitom na fone kompleksnoi terapii s primeneniem antioksidantov. *Vrach-aspirant*. 2014; 6.2: 294–300. [in Russian]
  72. Королева М.В. Экономическая оценка эффективности включения таурина в схему лечения экзогенно-токсического поражения печени. *Врач-аспирант*. 2015; 1.1: 136–42. / Koroleva M.V. Ekonomicheskaiia otsenka effektivnosti vklucheniia taurina v skhemu lecheniia ekzogenno-toksicheskogo porazheniia pecheni. *Vrach-aspirant*. 2015; 1.1: 136–42. [in Russian]
  73. Меркулов С.А., Королева М.В. Применение таурина в лечении лекарственного поражения печени на фоне специфической терапии туберкулеза легких. *Врач-аспирант*. 2013; 2.1: 196–203. / Merkulov S.A., Koroleva M.V. Primenenie taurina v lechenii lekarstvennogo porazheniia pecheni na fone spetsificheskoi terapii tuberkuleza legkikh. *Vrach-aspirant*. 2013; 2.1: 196–203. [in Russian]
  74. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе. *Журн. инфектологии*. 2014; 3: 56–61. / Koroleva M.V. Vozmozhnosti patogeneticheskoi terapii lekarstvennogo porazheniia pecheni pri tuberkuleze. *Zhurn. infektologii*. 2014; 3: 56–61. [in Russian]
  75. Сизова О.С., Ших Е.В. Возможности таурина в коррекции гепатотоксического действия противогрибковых препаратов у больных онихомикозом. *Мед. совет*. 2012; 9: 30–5. / Sizova O.S., Shikh E.V. Vozmozhnosti taurina v korrektsii gepatotoksicheskogo deistviia protivogribkovykh preparatov u bol'nykh onihomikozom. *Med. sovet*. 2012; 9: 30–5. [in Russian]
  76. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Носкова К.К. и др. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010; 7: 43–50. / Zvenigorodskaiia L.A., Ovsiannikova O.N., Noskova K.K. i dr. Taurin v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2010; 7: 43–50. [in Russian]
  77. Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2010; 13: 63–7. / Loseva N.V., Moiseenko E.E. Opyt primeneniia preparata Dibikor v kompleksnoi terapii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Farmateka*. 2010; 13: 63–7. [in Russian]
  78. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; 11: 70–4. / Zvenigorodskaiia L.A., Nilova T.V. Taurin v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2012; 11: 70–4. [in Russian]
  79. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 24: 38–43. / Ovsiannikova O.N., Zvenigorodskaiia L.A. Tselesoobraznost' primeneniia taurina v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2012; 24: 38–43. [in Russian]
  80. Романова М.М., Бабкин А.П. Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением. *Лечащий врач*. 2013; 7: 2–4. / Romanova M.M., Babkin A.P. Analiz effektivnosti kompleksnoi terapii bol'nykh s sindromom dispepsii v sochetanii s ozhireniem. *Lechashchii vrach*. 2013; 7: 2–4. [in Russian]
  81. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014; 3. URL: <http://medi.ru/doc/a030270.htm> / Zvenigorodskaiia L.A., Nilova T.V. Taurin v lechenii nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Endokrinologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2014; 3. URL: <http://medi.ru/doc/a030270.htm> [in Russian]
  82. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Поликлиника*. 2015; 4. URL: <http://medi.ru/doc/a030271.htm> / Zvenigorodskaiia L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Perekisnoe okislenie lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsirovannoi fosfolipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Poliklinika*. 2015; 4. URL: <http://medi.ru/doc/a030271.htm> [in Russian]
  83. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопrotективной терапии. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Porazhenie pecheni u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu ishemicheskogo geneza i sakharnym diabetom tipa 2 – kovarnyi tandem: vozmozhnosti dopolnitel'noi organoprotektivnoi terapii. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru  
Иванова Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: darja.ordinator@mail.ru

# Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) при синдроме раздраженного кишечника

А.Н.Казюлин<sup>✉1</sup>, Д.Т.Дичева<sup>1</sup>, И.С.Русс<sup>2</sup>, Д.Н.Андреев<sup>1</sup>, Е.В.Парцвания-Виноградова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Европейский медицинский центр. 129090, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35

В комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) чрезвычайно важным является создание новых схем диетотерапии. Наиболее рекомендуемой на сегодняшний день представляется диета со сниженным содержанием ферментируемых олиго- (фруктаны и галактаны), ди- (лактоза), моносахаридов (фруктоза) и полиолов (FODMAP). Исключение продуктов питания в рационе пациентов с разными клиническими вариантами СРК по схеме диеты FODMAP приводит к уменьшению процессов газообразования и нормализации сократительной активности кишечника, что значительно снимает частоту обострений заболевания и повышает качество жизни таких больных.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника, диета со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов (фруктаны и галактаны), дисахаридов (лактоза), моносахаридов (фруктоза) и полиолов (FODMAP).

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**Для цитирования:** Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С. и др. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) при синдроме раздраженного кишечника. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 75–78.

## Diet therapy with a reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) for the irritable bowel syndrome

A.N.Kazyulin<sup>✉1</sup>, D.T.Dicheva<sup>1</sup>, I.S.Russ<sup>2</sup>, D.N.Andreev<sup>1</sup>, E.V.Partsvania-Vinogradova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>European Medical Center. 129090, Russian Federation, Moscow, ul. Shepkina, d. 35

In the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) it is extremely important to create new schemes of diet therapy. The most recommended today is a diet with a reduced content of fermentable oligosaccharides (fructans and galactans), di- (lactose), monosaccharides (fructose) and polyols (FODMAP). Exclusions of various food in the diet of patients with different clinical variants of IBS diet for FODMAP scheme reduces the gassing process and normalization of contractile activity of the intestine, which greatly relieves the frequency of exacerbations and improves the quality of life of these patients.

**Key words:** Irritable bowel syndrome, diet therapy for the irritable bowel syndrome, a diet with a reduced content of fermentable oligosaccharides (fructans and galactans), disaccharides (lactose), monosaccharides (fructose) and polyols (FODMAP).

✉alexander.kazyulin@yandex.ru

**For citation:** Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S. et al. Diet therapy with a reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) for the irritable bowel syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 75–78.

Экономические расходы на диагностику и лечение пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности синдромом раздраженного кишечника (СРК), неуклонно растут за последние десятилетия [1, 2]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка новых медикаментозных и немедикаментозных подходов в терапии СРК.

В этиопатогенезе СРК роль пищевых факторов, таких как избыточное количество растительной клетчатки, жира, углеводов, не поддающиеся ферментативному гидролизу моно- и дисахариды, продукты жизнедеятельности кишечных бактерий, пищевые аллергены, консерванты и т.д., бесспорна, что нашло свое отражение в ряде исследований [3–6], итогом которых явились Римские критерии IV, подтвердившие роль диетических факторов в развитии функциональных заболеваний органов пищеварения [7, 8].

Соответственно, лечебному питанию традиционно отводится важная роль в терапии гастроэнтерологических расстройств. В случае заболевания кишечника нерациональное и несбалансированное питание с недостатком или преобладанием каких-либо ингредиентов, например, растительной клетчатки, приводит к усугублению клинической симптоматики.

На протяжении всей истории медицины предлагались разные диетические подходы к лечению заболеваний органов пищеварения, что во многом было обусловлено традиционным характером питания в соответствующей эпо-

хе. К сожалению, отличительными особенностями питания последнего десятилетия являются большое разнообразие продуктов долгого хранения, использование красителей и усилителей вкуса в продукты питания; нарастает число пациентов, питающихся нерегулярно, принимающих основной объем пищи в вечерние часы. Все эти факторы не могут не оказывать влияния на состояние органов пищеварения.

В силу того что универсальную диету невозможно разработать, чрезвычайно важна индивидуализация общих рекомендаций, предложенных с учетом нормальной физиологии кишечника и патофизиологических механизмов, характерных для заболеваний этого органа. Вариант рекомендуемой диеты зависит от локализации патологического процесса (тонкая или толстая кишка), моторной активности, выраженности синдромов мальабсорбции и мальабсорбции, характера кишечной диспепсии. Поскольку ЖКТ с точки зрения нормальной физиологии представляет собой пищеварительно-транспортный конвейер, при разработке индивидуальной диеты у пациентов с заболеваниями кишечника необходимо учитывать состояние верхних отделов пищеварительного тракта. Чрезвычайно важными становятся наличие или отсутствие явлений пищевой непереносимости, характер сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), возраст больного. При разработке диеты нельзя не учитывать также ин-



дивидуальные вкусовые пристрастия. Калораж предлагаемой диеты напрямую зависит от профессиональной деятельности пациента.

В силу частого рецидивирующего течения СРК больной нередко настроен на поиск «панацеи» – лекарственного препарата или метода лечения, который раз и навсегда избавит его от заболевания. Далеко не все пациенты анализируют причинно-следственную связь: нарушение диеты – появления симптоматики заболевания. Таким образом, представляется крайне важным сформировать внутреннюю картину болезни у больного как понимание сути заболевания и знаний о возможных триггерных механизмах обострений.

В рамках диетотерапии пациентам, страдающим СРК, рекомендовано исключить продукты, усиливающие газообразование (например, бобовые, лук, сельдерей, морковь, изюм, бананы, абрикосы, чернослив, брюссельскую капусту, проростки пшеницы), а также алкоголь и кофеинсодержащие напитки [9–11]. Данная рекомендация основана на том факте, что повышенное газообразование через реализацию феномена висцеральной гиперчувствительности часто индуцирует усиление симптоматики у больных с СРК [12, 13].

Совершенствование подходов к диетотерапии СРК на основе доказательной медицины привело к актуализации применения у этой категории пациентов диеты со сниженным содержанием ферментируемых олиго- (фруктаны и галактаны), ди- (лактоза), моносахаридов (фруктоза) и полиолов (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит) [14–16]. Данные короткоцепочечные углеводы объединены термином FODMAP, представляющим собой англоязычный акроним: Fermentable Oligo-, Di-, Mono- and Polyol. Все FODMAP плохо всасываются и осмотически активны в просвете кишечника, где они быстро ферментируются, вызывая метеоризм и абдоминальный болевой синдром [16, 17].

Причины, обуславливающие неадекватную абсорбцию FODMAP, связаны со следующими факторами [11, 16–20]:

1) отсутствие внутрипросветных кишечных ферментов, способных к гидролизу гликозидных связей, содержащихся в углеводах;

2) отсутствие/низкая активность ферментов щеточной каемки (лактазы);

3) недостаточная эффективность эпителиальных белков-транспортёров GLUT-2, GLUT-5.

В частности, минимальная абсорбция фруктанов в тонкой кишке обуславливается отсутствием в ЖКТ человека ферментов, которые способны расщеплять  $\beta$ -(2-1)-фруктозо-фруктозные гликозидные связи [18]. Галактаны практически не всасываются в тонкой кишке ввиду отсутствия фермента  $\alpha$ -галактозидазы [11]. Низкое всасывание лактозы определяется абсолютной или относительной недостаточностью экспрессии в тонкой кишке фермента лактазы (гиполактазия), которая определяется у 70% людей [19]. Фруктоза всасывается пассивно ворсинками эпителия путем облегченной диффузии с помощью белка-транспортёра – GLUT-5. При этом глюкоза облегчает всасывание свободной фруктозы за счет активации более быстрой диффузии с участием транспортёра GLUT-2. Именно поэтому избыток фруктозы при недостатке глюкозы приводит к ухудшению всасывания первой [20]. Полиолы являются слишком большими молекулами для простой диффузии, что обуславливает их низкую абсорбцию в кишечнике [10].

Низкая абсорбция FODMAP приводит к их активной ферментации микрофлорой толстой кишки с образованием двуокиси углерода, водорода и метана. Как уже говорилось, повышенное газообразование через реализацию феномена висцеральной гиперчувствительности может индуцировать симптоматику заболевания [13]. Также FODMAP являются осмотически активными молекулами,

приводящими к увеличению объема внутрипросветной жидкости в тонкой кишке [21]. Данный эффект может манифестировать в виде болевого синдрома, а в случае недостаточного адаптивного поглощения воды в толстой кишке – приводить к диарее [16, 17].

Ниже мы приводим рекомендации пациентам по режиму питания:

- Желательно есть 4–5 раз в день, хорошо прожевывая пищу для того, чтобы она смачивалась слюной; спокойно, сосредоточившись на еде. Пить между едой не менее 30 мл на 1 кг массы тела – 2–2,5 л вода без газа, лучше пить жидкость за 15–30 мин. До еды и через 1 ч после еды.
- Полезно есть по желанию и вкусу:
  - каши цельнозерновые – гречневая, овсяная, темный рис, по желанию с овощами и растительным маслом любым: утром – до 8 ст. л., днем – до 4 ст. л.;
  - рыба – полезна как источник белка, омега-кислот, фосфора, витамина D; рекомендуется употребление судака, хека, трески, горбуши, сибыса, дорадо и др.; конечно, свежая рыба имеет предпочтение перед замороженной и, безусловно, копченой или соленой; способ приготовления – варить, тушить, запекать, готовить на пару, гриль, но не жарить;
  - мясо – предпочтительны индейка, курица (лучше грудковая часть), цесарка, кролик, говядина; нежелательны или можно употреблять крайне редко – любая свинина, баранина, колбаса, сосиски, субпродукты, печень животных; способ приготовления – варить, тушить, запекать, готовить на пару, гриль, но не жарить;
  - супы, сваренные на воде, овощные;
  - овощи «вершковы» – зелень, огурцы, помидоры, сельдерей, листья любого салата, кабачки, цукини, патиссоны, болгарский перец, проростки – в любом количестве по вкусу и переносимости с птицей и рыбой в свежем виде или вареном или тушеном; не рекомендованы следующие овощи: спаржа, свекла, брюссельская капуста, брокколи, белокочанная капуста, бобовые: нут, чечевица, красная и стручковая фасоль, горох;
  - грибы – необходимо исключить из рациона;
  - картофель ограничить по количеству; в случае увеличения вздутия живота после употребления картофеля – исключить;
  - разрешены: морковь, сельдерей, баклажаны, тыква в любое блюдо по вкусу;
  - фрукты: киви – 2 шт. в день в перекусы до 18 ч, бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело; исключить следующие фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз, абрикосы, авокадо, вишня, личи, нектарин, слива, чернослив, хурма, рамбутан; не рекомендованы большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок;
  - сладости – исключить мед и медсодержащие продукты; разрешено – заменители меда: светлая патока, кленовый сироп; сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители, кроме изомальтита, мальтита, маннита, сорбита, ксилита, а также оканчивающиеся на «-ол» подсластители (полиолы); нежелательны сладкие и газированные напитки;
  - масло предпочтительно растительное (льняное, подсолнечное, оливковое, черного тмина, кунжутное и другие экзотические), но при СРК с преобладанием диареи количество его лучше ограничить до 3–4 ст. л. в день в готовое блюдо или использовать для приготовления пищи; майонез необходимо исключить;
  - зерновые: безглютеновые и полбы хлеб/крупяная продукция; не разрешено: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия; данная рекомендация связана с тем, что у 20% пациентов с целиакией клиническая картина идентична таковой при СРК, а 28% – первоначально ставится диагноз СРК [22, 23];



Структура FODMAP-диеты		
FODMAP	Исключить (высокое содержание FODMAP)	Возможные альтернативы (низкое содержание FODMAP)
Избыток фруктозы	Фрукты: яблоки, персики, манго, груши, консервированные фрукты в собственном соку, арбуз	Фрукты: бананы, виноград, грейпфрут, дыня, канталупа, карамбола, дуриан, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя, танжело
	Мед и медосодержащие продукты	Заменители меда: светлая патока, кленовый сироп
	Повышенная концентрация фруктозы: большие порции фруктов, сухофруктов, фруктовый сок, концентрированные фруктовые соусы	Сахарозаменители: любые подсластители, кроме полиолов
Лактоза	Молоко: обычное и с низким содержанием жира, козье молоко; мороженое на основе цельного молока и сливок	Молоко: безлактозное, соевое Заменители мороженого: замороженные соки, шербет
	Йогурты: обычные и нежирные	Йогурты: безлактозные
	Сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни	Сыры: твердые
Олиго/дисахариды (фруктаны и/или галактаны)	Овощи: артишоки, спаржа, свекла, брокколи, брюссельская капуста, белокочанная капуста, укроп, бамяя (окра), чеснок, репчатый лук, лук-порей, лук-шалот	Овощи: китайская капуста, стручковый перец, морковь, сельдерей, зеленый лук, кукуруза, баклажаны, зеленая фасоль, салат, пастернак, тыква, мангольд, побеги бамбука
	Зерновые: крупы из ржи и пшеницы, а также печенье, хлеб, макаронные изделия	Зерновые: безглютеновые и полбы хлеб/крупяная продукция
	Бобовые: запеченная фасоль, нут, чечевица, красная фасоль, горох, стручковая фасоль	
Полиолы	Фрукты: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня, личи, груша, нектарин, персик, груша, слива, чернослив, арбуз	Фрукты: бананы, дыня, карамбола, дуриан, виноград, грейпфрут, киви, лимон, лайм, апельсин, маракуйя, папайя
	Овощи: капуста, стручковый горох	
	Грибы	
	Подсластители: изомальтит, мальтит, маннит, сорбит, ксилит и другие подсластители, оканчивающиеся на «-ол»	Сахарозаменители: глюкоза, сахар (сахароза), другие искусственные подсластители, не заканчивающиеся на «-ол»

- хлебцы из муки грубого помола по желанию – гречневые, рисовые 2–3 шт. в день;
- морепродукты в панцире можно;
- молочные продукты: молоко (безлактозное, соевое); заменители мороженого: замороженные соки, шербет; йогурты: безлактозные; сыры твердые; исключить молоко обычное и с низким содержанием жира, козье молоко; мороженое на основе цельного молока и сливок; йогурты: обычные и нежирные; сыры: мягкие, сливочные с повышенной жирностью, моцарелла, адыгейский, сулугуни; эта рекомендация связана с данными, что у больных с СРК с преобладанием диареи признаки лактазной недостаточности выявляются в 38–58% случаев против 26–28% в КГ [22, 24, 25];
- соль – можно присаливать овощи и в качестве приправы лучше использовать укроп; кинза, хмели-сунели, кориандр, черный перец, базилик, лимон – по переносимости;
- последний прием пищи за 3–4 ч до сна.

Далее мы приводим ориентировочное меню, рекомендованное пациентам, страдающим СРК, согласно диете FODMAP.

### 1. Для пациентов с СРК с преобладанием диареи:

#### Завтрак

- каша гречневая/темный рис/овсяная с растительным маслом и/или овощами + йогурт или творог 4–5% и йогурт и ягоды свежие или горячий бутерброд из хлеба с рыбой/курицей/индейкой и листьями салата или с сыром.

#### Промежуточный прием пищи

- кисломолочный продукт – йогурт или бутерброд – хлеб с сыром и чаем или палочки из моркови.

#### Обед

- суп овощной или салат + курица/индейка/морепродукты/рыба, приготовленные на пару, или запеченные, или вареные, или салат + курица/рыба/индейка/говядина + рис темный или гречка.

#### Промежуточный прием пищи тот же.

Ужин: тушеные овощи + рыба или курица или + морепродукты.

### 2. Для пациентов с СРК с преобладанием запоров:

#### Завтрак

- каша гречневая + 1/2 стакана кипятка на воде или каша геркулесовая или сделать домашние мюсли: геркулес 200 г + семечки и подсолнечника 1 ст. л. + орешки 1 ст. л. + семя льна + клетчатка 2 ст. л. + банан – 2–3 ст. л. смеси на стакан кипятка или 1 стакан молока без лактозы 1%);
- яйцо вареное всмятку и овощи + тонкий кусок хлеба, или бездрожжевой хлеб, или куриная котлета + листья салата.
- выпечка и кофе 1 раз в неделю, или грудка и овощи + чай или кофе с молоком 1% без лактозы или соевое молоко без сахара.

#### Промежуточный прием пищи

- фрукт или йогурт или творог зерненный.

#### Обед

- суп овощной + язык говяжий или грудка + салаты без майонеза.

#### Промежуточный прием пищи тот же.

Ужин: салат или тушеные овощи и котлета или филе рыбное.

Таким образом, диетическое ограничение потребления продуктов с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (см. таблицу) является эффективным немедикаментозным способом терапии СРК.

Снижение выраженности симптоматики СРК при ограничении потребления FODMAP было доказано в ряде рандомизированных исследований.

#### Литература/References

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. РЖГТК. 2014; 2: 92–101. / Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Assot-

- siatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh s sindromom razdrzhennogo kishhechnika. RZhGGK. 2014; 2: 92–101. [in Russian]
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712–21.
  3. Barbara G, Cremon C, Carini G et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (4): 349–59.
  4. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1305–18.
  5. Chey WD. The role of food in the functional gastrointestinal disorders: introduction to a manuscript series. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 694–7.
  6. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148 (6): 1158–74.
  7. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–61.
  8. Jan Irvine EJ, Tack J, Crowell MD. Design of Treatment Trials for Functional Gastrointestinal. *Dis Gastroenterol* 2016; 150: 1469–80.
  9. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014; 18 (291): 7–14. / Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. *Farmateka*. 2014; 18 (291): 7–14. [in Russian]
  10. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. In: M.Feldman, L.Friedman, L.Brandt eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
  11. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов. *Фарматека*. 2012; 13: 37–43. / Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Sovremenniy algoritm vedeniia patsientov s sindromom khronicheskogo zapora s pozitsii vnedreniia novykh farmakologicheskikh preparatov. *Farmateka*. 2012; 13: 37–43. [in Russian]
  12. Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника: критерии диагностики и подходы к терапии. *Фарматека*. 2014; 14: 6–11. / Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheremushkin S.V. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika: kriterii diagnostiki i podkhody k terapii. *Farmateka*. 2014; 14: 6–11. [in Russian]
  13. Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (7): 589–600.
  14. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные немедикаментозные и фармакотерапевтические подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2014; 2: 47–52. / Andreev D.N., Dicheva D.T. Sovremennye nemedikamentoznye i farmakoterapevticheskie podkhody k lecheniiu sindroma razdrzhennogo kishhechnika. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2014; 2: 47–52. [in Russian]
  15. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 707.
  16. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for treatment of irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol NY*, 2012; 8 (11): 739–45.
  17. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelen K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11 (4): 256–66.
  18. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and met-analysis. *BMJ* 2008.
  19. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Алгоритм диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2013; 1: 80. / Dicheva D.T., Andreev D.N. Algoritm diagnostiki i lecheniia sindroma razdrzhennogo kishhechnika. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2013; 1: 80. [in Russian]
  20. Hasler WL, Owyang C. Irritable bowel syndrome. In: *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T.Yamada (Ed), J.B.Lippincott. Philadelphia, 2003; p. 1817.
  21. Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора. *Врач*. 2012; 3: 45–8. / Maev I., Dicheva D., Andreev D. Novye vozmozhnosti lecheniia khronicheskogo zapora. *Vrach*. 2012; 3: 45–8. [in Russian]
  22. Шептулин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? *РМЖ*. 2014; с. 3–7. / Sheptulin A.A. Sindrom razdrzhennogo kishhechnika: chto my vidim «vnutri khrustal'nogo shara»? *RMZh*. 2014; s. 3–7. [in Russian]
  23. Quigley E. Coeliac disease and IBS-like symptoms. Functional symptoms in patient with organic GI diseases. 19. *UEGW. Stockholm*, 2011. Oral presentation.
  24. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl. 1): 8–34.
  25. Fox M, Yang J, Zhu Y et al. Mechanism of lactose intolerance in irritable bowel syndrome: role of anxiety, mucosal immunity and visceral hypersensitivity. 21. *UEGW. Abstract. UEG J* 2013; 1 (Suppl. 1): 110.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**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

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

**Русс Ирина Сергеевна** – диетолог, эндокринолог Европейского медицинского центра

**Андреев Дмитрий Николаевич** – асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Парцвания-Виноградова Екатерина Владимировна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV

И.В.Маев<sup>1</sup>, С.В.Черемушкин<sup>1,2</sup>, Ю.А.Кучерявый<sup>1,2</sup>, Н.В.Черемушкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>НУЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД». 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

Обзор литературы посвящен выходу в свет очередных Римских критериев диагностики и лечения функциональных расстройств органов пищеварения IV пересмотра с акцентом на наиболее часто встречаемую и трудно курабельную патологию – синдром раздраженного кишечника (СРК). Приведены новые диагностические критерии, отмечены важные отличия от предшествующей редакции. Обращено внимание читателей на особенности патофизиологии СРК и связанные с недопониманием в этой области частые ошибки в ведении таких пациентов. Представлен современный взгляд на фармакотерапию СРК, основанный на доказательных клинических исследованиях, дан краткий критичный анализ наиболее частых ошибок в выборе лекарственных и иных средств в лечении данного заболевания.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, патофизиология, диагностика, лечение.

✉svch555362@yandex.ru

**Для цитирования:** Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 79–85.

## Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV

I.V.Maev<sup>1</sup>, S.V.Cheremushkin<sup>1,2</sup>, Yu.A.Kucheryavy<sup>1,2</sup>, N.V.Cheremushkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>N.A.Semashko Central Clinical Hospital №2 of JSC "Russian Railways". 129128, Russian Federation, Moscow, ul. Budaiskaia, d. 2

The following review of the literature is devoted to the publication of the next Rome criteria for the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system. IV review focuses on the most frequently encountered and difficult curable pathology – Irritable bowel syndrome (IBS). We present the new diagnostic criteria, observed important differences from the previous version. The attention of readers to the peculiarities of the pathophysiology of IBS and related misunderstanding in this area frequent errors in the conduct of such patients. Submitted by the modern view of the IBS drug therapy based on evidence-based clinical trials, a brief critical analysis of the most common mistakes in choosing drugs and other agents in the treatment of this disease.

**Key words:** Irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, pathophysiology, diagnosis, treatment.

✉svch555362@yandex.ru

**For citation:** Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavy Yu.A., Cheremushkina N.V. Irritable bowel syndrome. Rome criteria IV. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 79–85.

### Введение

Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) составляют часть большой группы заболеваний, относящихся к функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и очень широко распространены во всем мире. Эти расстройства затрагивают все слои общества, независимо от пола, возраста, расы, вероисповедания, цвета кожи или социально-экономического статуса. Актуальность не прекращающегося на протяжении последних десятилетий активного процесса изучения этих нозологических форм диктуется не только существенным снижением качества жизни пациентов, но и значительным ущербом глобальной системе здравоохранения за счет прямых и косвенных расходов на их лечение. Достигнутые успехи фундаментальной и клинической науки за истекшие 10 лет в изучении эпидемиологии, этиологии, патофизиологии, диагностики и терапии ФЗК обусловили необходимость пересмотра существовавших с 2006 г. Римских критериев III [1]. В мае 2016 г. мировое гастроэнтерологическое сообщество на Американской гастроэнтерологической неделе познакомилось с Римскими критериями IV, основные положения консенсуса уже опубликованы [6]. С сожалением необходимо отметить, что возлагаемые надежды на существенный научный прорыв в отношении понимания сути функциональной патологии ЖКТ не совсем оправдались и практикующие гастроэнтерологи мира все еще не имеют в своих руках уни-

версальных инструментов для курации подобных пациентов. Тем не менее с выходом в свет обновленных критериев в арсенале интернистов имеются современные, не прекращающиеся адаптироваться клинические рекомендации, определяющие вектор клинического мышления в случаях как постановки диагноза, так и выбора методов терапии.

Функциональные заболевания кишечника по-прежнему включают такие клинические нозологии, как синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, функциональная диарея, функциональное абдоминальное вздутие и неспецифические функциональные расстройства кишечника (табл. 1). СРК неизменно сохраняет в этом списке первую позицию по праву наибольшей распространенности и изученности. В отличие от предыдущей классификации в разделе функциональных заболеваний кишечника появилась новая форма – опиоидиндуцированный запор, призванная обратить внимание клиницистов на резко возросшую частоту применения опиатов и связанное с этим большое количество побочных эффектов при их применении. Римский комитет призывает не рассматривать эту форму как отдельное заболевание, а классифицировать развившуюся клиническую картину как опиоидиндуцированные неблагоприятные последствия.

### Дефиниция СРК и эпидемиология

Сегодня СРК – это хроническое функциональное расстройство ЖКТ, при котором пациенты испытывают боль в животе в непрерывной ассоциации с изменением кишечной функции, проявляющейся либо преобладанием диареи (СРК-Д), либо запоров (СРК-З) или их чередованием (СРК-С – смешанный вариант). Сложность изучения этого заболевания, особенно с позиций эпидемиологии, заключается в отсутствии до сих пор универсального и специфического биологического маркера, что позволяет диагностировать СРК только лишь клинически.

**Таблица 1. Римские критерии IV. Раздел С. «Функциональные расстройства кишечника»**

- C1. Синдром раздраженного кишечника
- C2. Функциональный запор
- C3. Функциональная диарея
- C4. Функциональное вздутие
- C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
- C6. Опиоидиндуцированный запор

А.Мэннинг (1978 г.) [18]	Рим I (1989 г.) [23]	Рим II (1999 г.) [25]	Рим III (2006 г.) [15]
<p>Два или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вздутие живота</li> <li>• облегчение боли при дефекации</li> <li>• частый стул с болью</li> <li>• жидкий стул в начале болей</li> <li>• пассаж слизи</li> <li>• ощущение неполного опорожнения</li> </ul>	<p>По крайней мере 3 мес непрерывной или рецидивирующей боли в животе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• облегчение при дефекации или</li> <li>• связь с изменением консистенции стула</li> </ul> <p>Как минимум 2 из следующих симптомов, по крайней мере 25% дней:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение частоты стула</li> <li>• изменение формы стула</li> <li>• изменение пассажа стула</li> <li>• пассаж слизи</li> <li>• вздутие живота или его растяжение</li> </ul>	<p>По крайней мере 12 нед за последние 12 мес непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта</p> <p>По крайней мере 2 из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• облегчение при дефекации</li> <li>• изменение частоты стула</li> <li>• изменение формы стула</li> </ul> <p>Появление симптомов более чем за 12 мес до постановки диагноза</p>	<p>По крайней мере 3 дня в месяц за последние 12 нед непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта</p> <p>По крайней мере 2 из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• облегчение при дефекации</li> <li>• изменение частоты стула</li> <li>• изменение формы стула</li> </ul> <p>Появление симптомов более чем за 6 мес до постановки диагноза</p>

Согласно метаанализу, опубликованному в 2012 г., в который по довольно строгим критериям отбора вошло 80 клинических исследований с общим числом пациентов 260 960, распространенность СРК в мире составляет 11,2% (95% доверительный интервал – ДИ 9,8–12,8) [16]. Ранее эта цифра была необоснованно завышена примерно в 2 раза. Заболеваемость оценивается как 1,35–1,5%, основана на 2 отдельных длительностью 10 и 12 лет популяционных исследованиях [9, 11]. Встречаемость СРК среди женщин остается более высокой, чем среди мужчин. Молодые люди более подвержены развитию заболевания, нежели лица старше 50 лет. Любой случай манифестации клинической картины СРК у пациентов более старшей возрастной категории должен настораживать интерниста в отношении исключения органической патологии.

**Этиопатогенез** СРК очень сложен и до сих пор до конца не изучен. В концепции формирования заболевания, очевидно, имеет значение не один, а сразу несколько этиологических факторов, запускающих также не один, а несколько патофизиологических механизмов. И сложность курации подобных больных заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание этиопатогенетических механизмов индивидуально. Среди них сегодня особой актуальностью обладают: социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось головной мозг–кишка), low-grade-воспаление, концепция постинфекционного СРК, дисбаланс микробиоты и, наконец, факторы питания, подробное описание которых можно найти в нашем последнем методическом пособии [4].

### Эволюция критериев диагностики СРК. Долгий путь к Римским критериям IV

Самые ранние научные публикации, описывающие СРК, относятся к началу XX в. [8]. В то время диагноз устанавливался только на основании исключения опухолевых, воспалительных или инфекционных заболеваний после выполнения всеобъемлющего обследования больных, а в ряде случаев после выполнения «обширных необоснованных операций» [14]. И к 1970-м годам СРК оставался «слишком часто неправильно диагностируемым и плохо понятным состоянием» с сохранением явной главной проблемы этого заболевания, актуальной и в наши дни, – выполнением таким больным неудачных или ненужных операций [12].

В попытке повлиять на эту ситуацию, стандартизировать диагностику СРК и сократить количество выполняемых необоснованных операций этим пациентам А.Мэннинг создал первый набор формальных критериев, которые позволили с определенной долей достоверности диагностировать синдром без необходимости обширного

Таблица 3. Римские диагностические критерии СРК IV

Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:

- связанная с дефекацией
- ассоциированная с изменением частоты стула
- ассоциированная с изменением формы стула

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес с началом симптомов не менее 6 мес назад!

дорогостоящего обследования [18]. И этот набор симптомов лег в основу разработки Римских диагностических критериев СРК в существовавшей до недавнего времени III редакции [15].

В большинстве клинических и эпидемиологических исследований, заслуживающих внимания с точки зрения доверия к их результатам, использовались либо критерии А.Мэннинга, либо Римские критерии II или III (табл. 2) [7].

Современные Римские диагностические критерии СРК в IV редакции представлены в табл. 3 [6].

Необходимо подчеркнуть ряд принципиально важных нюансов новых критериев, позволяющих отличать функциональную патологию ЖКТ от других расстройств. К этим нюансам относятся: анамнез (начало клинических проявлений в течение не менее 6 мес до постановки диагноза), текущая активность (наличие симптомов в течение последних 3 мес), частота (указанные в критериях симптомы присутствуют не реже 1 раза в неделю в отличие от 3 дней в месяц, как предлагалось в Римских критериях III). И все это – при отсутствии очевидных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования по показаниям, иными словами, отсутствии симптомов тревоги.

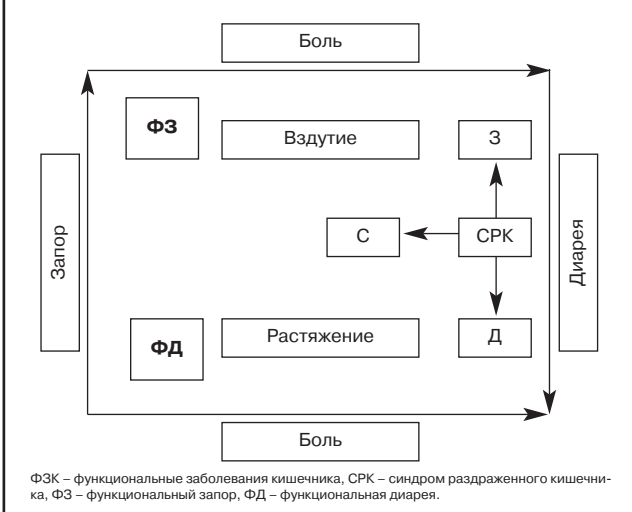
Кроме того, в отличие от предыдущих редакций Римских критериев из текущего определения исключен термин «дискомфорт», на том основании, что, во-первых, не все языки мира имеют в арсенале данное слово, а во-вторых, и это, пожалуй, главное, различная и неопределенная трактовка понятия «дискомфорт» пациентами часто приводит к ошибочному диагнозу. И этот последний факт был документально подтвержден в клиническом исследовании [21].

Таким образом, сегодня главный симптом СРК – боль в животе, связанная с дефекацией в неразрывной ассоциации с нарушением кишечной привычки, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или какие-либо другие ощущения больного. И эта концепция, отражающая современный взгляд на диагностику ФЗК, наглядно представлена на рис. 1.

Еще одной отличительной чертой обновленных рекомендаций является замена фразы «облегчение после дефекации» на «связанную с дефекацией», так как мировой клинический опыт показывает, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, более того, ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации.



Рис. 1. Концептуальный взгляд на диагностику ФЗК (адаптировано из Brian E. Lacy и соавт., 2016) [6].

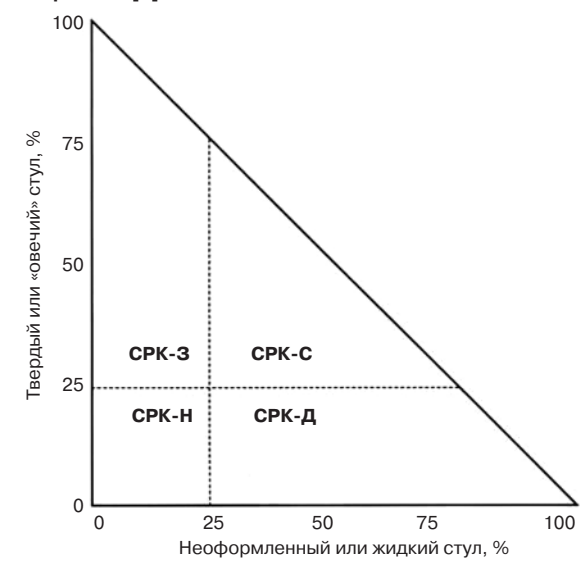


Мы полагаем, что все эти нюансы нового взгляда на СРК позволят существенно снизить количество ложных диагнозов и, наоборот, его гипердиагностики.

После того как диагноз СРК предположен, необходимо классифицировать больного по преобладающему симптому, чтобы в дальнейшем правильно определить лечебную стратегию. Однако и здесь можно столкнуться с трудностями интерпретации жалоб больного и пойти по ложному диагностическому пути. Так, стул может быть твердым, а дефекации частыми, что имеет место при так называемой псевдиарее, а необходимость значительного напряжения при дефекации может наблюдаться при мягком или даже водянистом кале. Для того чтобы избежать ошибочной трактовки жалоб больного, исследователи и практические врачи в своей практике должны опираться на Бристольскую шкалу формы стула (табл. 4) [19], тип 1 и 2 которой будет свидетельствовать о запоре, а тип 6 и 7 – помогать в идентификации диареи. Более того, использование Бристольской шкалы формы стула позволит не только избежать диагностической ошибки, но и значительно сократить время приема пациента, что в современных условиях работы поликлинического врача является чрезвычайно полезным.

Таким образом, как это было и ранее, опираясь на описанную шкалу, принимая во внимание частоту встречаемости того или иного типа, врачом устанавливается форма СРК (рис. 2). При этом надо понимать, что один и тот же пациент в ходе естественного течения своего заболевания может переходить из одного варианта СРК в другой.

Рис. 2. Принцип классификации СРК по подтипам, основанный на длительности преобладания тех или иных форм стула по времени [2].



Примечание. СРК-Н – неспецифический СРК.

#### Этапы диагностики и дифференциальная диагностика СРК

Как уже не раз говорилось, любая функциональная патология является диагнозом исключения. И, когда жалобы и анамнез больного позволяют предположить, например, СРК, следующим обязательным этапом диагностики, равно как и в любом другом случае, является физикальный осмотр, который позволяет успокоить пациента и предположительно исключить или заподозрить органическую патологию.

Следующим шагом в диагностике СРК является выполнение лабораторных тестов и инструментального обследования, если таковые не проводились ранее или к ним есть определенные показания. Они включают в себя оценку клинического анализа крови, маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка крови, эндоскопическое исследование (колоноскопию) всем лицам старше 50 лет либо во всех случаях семейного анамнеза колоректального рака, имеющегося гематохезиса, подозрения на микроскопический колит вне зависимости от возраста. Кроме того, по показаниям необходимо выполнять серологическую диагностику целиакии у пациентов с преобладанием диареи и при смешанном варианте, особенно у тех, кто не ответил на инициированную эмпирическую терапию, оценивать маркеры функции щитовидной железы при

Таблица 4. Бристольская шкала формы стула

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Таблица 5. Дифференциальная диагностика СРК

**Целиакия**

- 1) хроническая диарея
- 2) утомляемость, отставание в развитии (у детей)
- 3) IgA-тканевые трансклутаминовые антитела (IgАТТГ)
- 4) IgA-антиглиадиновые антитела (IgA АГА)
- 5) IgG-антиглиадиновые антитела (IgG АГА)
- 6) эндоскопия с биопсией тонкого кишечника в сочетании с положительными лабораторными тестами на целиакию дают основание поставить диагноз

**Лактазная недостаточность**

- 1) появление характерных симптомов (вздутие, метеоризм, диарея) напрямую связано с потреблением молочных продуктов
- 2) определение содержания водорода, метана или меченого <sup>14</sup>C CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой

**Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)**

- 1) упорный характер диареи более 2 нед
- 2) ректальное кровотечение
- 3) воспалительные изменения в клинических анализах, снижение массы тела, перианальные боли, лихорадка

**Колоректальный рак**

- 1) пожилые пациенты, у которых впервые возникли СРК-подобные симптомы
- 2) примесь крови в кале
- 3) необъяснимое снижение массы тела
- 4) анемический синдром, как первый клинический признак заболевания, при поражении правой половины ободочной кишки, симптомы нарушения пассажа – при локализации в левой половине ободочной кишки

**Лимфоцитарный и коллагенозный колит**

- 1) выявляется приблизительно у 20% больных с необъяснимой диареей в возрасте старше 70 лет
- 2) характерно отсутствие болевого синдрома
- 3) значительно чаще встречается у женщин (М:Ж=1:15)
- 4) диагностируется только морфологически (биопсия при колоноскопии)

**Острая инфекционная диарея**

- 1) острое начало диареи
- 2) бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия

**Синдром избыточного бактериального роста**

- 1) характерные симптомы мальдигестии и мальабсорбции
- 2) постпрандиальное вздутие через 30–120 мин после приема пищи
- 3) синдром имеет общие клинические черты и может лежать в основе СРК

**Дивертикулит**

- 1) боли, как правило, в проекции нисходящей ободочной кишки
- 2) лихорадка
- 3) данные дополнительных методов исследования

**Эндометриоз**

- 1) цикличность болевого синдрома, локализованного преимущественно внизу живота
- 2) данные вагинального и других методов исследования

**Воспалительные заболевания органов малого таза**

- 1) тупые боли внизу живота
- 2) лихорадка
- 3) данные вагинального и других методов исследования

**Рак яичников (комбинация первых трех симптомов выявляется у 43% пациенток с установленным диагнозом рака яичников против 8% здоровых женщин)**

- 1) увеличение живота в объеме
- 2) вздутие
- 3) срочные позывы на мочеиспускание
- 4) тазовые боли

клинических подозрениях на ее патологию, исключить инфекционную природу диареи, синдром мальабсорбции желчных кислот, панкреатическую недостаточность, дыхательные тесты, *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь и др.

Перечень нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, и их характерные черты представлены в табл. 5 [2]. Объем исследования больного с СРК, в итоге, безусловно, зависит от уровня профессионализма врача и должен быть регламентирован показаниями.

**Лечение** больных с СРК зачастую остается очень сложной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и так называемого синдрома перекреста функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является перекрест СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов [10, 13]. В свою очередь фармакологические средства могут вызывать побочные реакции.

Не прекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непростая из-за сложности и многокомпонентности патофизиологии СРК, отсутствия биологического маркера и достаточно высокого эффекта плацебо у «функциональных» пациентов в целом.

Согласно Римским рекомендациям IV лекарственную терапию, так же как и в предыдущих редакциях, предлагается назначать по принципу преобладающего симптома (табл. 6).

Из приведенной табл. 6 видно, что часть из предложенных препаратов либо вообще не зарегистрирована в России, либо имеет определенные побочные эффекты, что, безусловно, ограничивает терапевтические возможности врача, столкнувшегося с проблемой лечения пациента с СРК. И сегодня, на фоне недобросовестной рекламы некоторых фармацевтических компаний, анализ фармакотерапии пациентов с СРК на уровне практического звена демонстрирует ужасающую полипрагмазию.

Эффективность многих лекарственных средств, применяемых при СРК и представленных на российском фармацевтическом рынке, оценить невозможно, в связи с чем необходимо постоянно обращаться к доказательной базе, сформированной высококачественными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), систематическими обзорами и метаанализами РКИ, для внесения ясности в этом вопросе в помощь интернисту.

Более того, изучая табл. 6, можно отметить появление группы пробиотиков. Здесь имеется диссонанс между обширной представленностью различных пробиотиков в Российской Федерации и их изученной эффективностью в клинических исследованиях при СРК. Дело в том, что практически ни один штамм, прошедший в западных странах научную оценку возможности применения при СРК, не зарегистрирован в РФ. И мы полагаем, что экстраполировать эффективность этих штаммов на все препараты с пробиотическими свойствами, представленными в широкой российской аптечной сети, неправомерно и ошибочно.

В связи с таким многообразием указанных проблем необходимо отметить растущий интерес к изучению влияния на клинику СРК так называемой комплементарной и альтернативной медицины и, в частности, фитотерапии, в качестве дополнительной терапии заболевания, но все также с позиции доказательности [3, 20].

Первым таким комбинированным препаратом, привлечшим к себе интерес со стороны клинических исследователей и пациентов, является Иберогаст® (Iberogast®), смесь экстрактов девяти травяных растений, который изначально в основном использовался для лечения функциональной диспепсии в Германии [22, 26]. Продукт существует на европейском рынке уже более 30 лет и представляет собой фиксированную комбинацию растительных компонентов – препарат SWT 5 (Иберогаст®). В его состав входят 15 мл экстракта иберийки горькой (1:2, экстрагент



**Таблица 6. Препараты для возможного купирования преобладающего симптома СРК, рекомендованные Римским консенсусом IV**

Симп-том	Терапия	Доза	Комментарии	
Диарея	Лоперамид	2–4 мг по требованию, максимально до 16 мг/сут	Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием	
	Диета	С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FODMAP-углеводов		
	Секвестранты желчных кислот:			Недоступны в РФ сегодня (ранее был зарегистрирован)
	• Холестирамин	9 г 2–3 раза в сутки		
	• Колестипол	2 г 1–2 раза в сутки		
	• Колесевелам	625 мг 1–2 раза в сутки		
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Согласно инструкции		Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Рифаксимин	550 мг 3 раза в сутки, курс 14 дней		С осторожностью, избегать повторных назначений – антибиотикорезистентность!
	Антагонисты 5-HT <sub>3</sub> -серотониновых рецепторов:			Не зарегистрированы в РФ. Назначение возможно только врачами, аккредитованными в специальной программе
	• Алосетрон	0,5–1 мг 2 раза в сутки		
	• Ондасетрон	4–8 мг 3 раза в сутки		
	• Рамосетрон	5 мг 1 раз в сутки		
	Элюксадолин (комбинированный агонист $\mu$ -опиоидных рецепторов/антагонист $\delta$ -опиоидных рецепторов)	100 мг 2 раза в день		Не зарегистрирован в РФ
Запор	Псиллиум	Максимально до 30 г в день, отдельный прием	Доступен в РФ. Эффективность отмечена в РКИ и метаанализе	
	Полиэтиленгликоль	17–34 г/сут	Возможно уменьшение дозы в 2 раза при хорошем эффекте. Предполагается эффект последствия (так называемого обучения кишки) после курсового лечения	
	Любипростон	8 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ	
	Линаклотид	290 мг 1 раз в сутки	Не зарегистрирован в РФ	
Абдоминальная боль	Гладкомышечные миорелаксанты	Согласно инструкции	В РФ доступны для длительного применения: пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин, альверина цитрат, мебеверин	
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день	Не зарегистрированы в РФ	
	Трициклические антидепрессанты	Стартовая доза 10–50 мг, далее коррекция дозы	Антихолинергические побочные эффекты	
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Начало с малых доз, постепенное увеличение дозы	Возможны побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея	
	Любипростон	8 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ	
	Линаклотид	290 мг 1 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ	
	Алосетрон	0,5–1 мг 2 раза в сутки	Не зарегистрирован в РФ	

этанол 50%) и экстракты (1:3, экстрагент этанол 30%) корня дягиля лекарственного (10 мл), расторопши пятнистой (10 мл), плодов тмина обыкновенного (10 мл), чистотела майского (10 мл), ромашки аптечной (20 мл), солодки голой (10 мл), Melissa лекарственной (10 мл) и мяты перечной (5 мл) на 100 мл раствора [24].

Клинические свойства Иберогаста были изучены в США у 208 пациентов с СРК с разными вариантами течения синдрома в соответствии с современными стандартами проведения клинических исследований. Это было 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В этой работе продемонстрировано, что применение препарата значительно улучшало качество жизни пациентов с СРК и существенно влияло на болевой абдоминальный синдром, уменьшая его [17]. И этот клинический эффект был объяснен влиянием Иберогаста на серотониновые (5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>4</sub>), мускариновые (M<sub>3</sub>) и опиоидные рецепторы желудочно-кишечного тракта [24].

Американская коллегия гастроэнтерологов признала возможность применения препарата Иберогаст® при СРК

в качестве потенциальной дополнительной терапии для достижения купирования всего спектра симптомов заболевания [5].

Сегодня стало очевидным, что у данной категории больных необходимо избегать стремления «лечить симптомы», а при выборе лечебной стратегии использовать рациональные комбинации препаратов, способные охватить различные патофизиологические звенья как СРК, так и всех других участников перекреста. Одной из главных мишеней терапии при СРК является висцеральная гиперчувствительность.

Существующие сегодня фармакологические препараты не являются универсально эффективными – часто, помогая одним больным, они оказываются неэффективными у других. При СРК препараты различных групп могут использоваться курсами (особенно если учесть «любовь» российского пациента к курсовому лечению) или по необходимости, в последнем случае это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами и разной их интенсивностью. У большинства больных целесо-



образно рациональное сочетание препаратов с различным механизмом действия. Более того, к сожалению, не все из рекомендованных лекарственных средств доступны к применению в России. Все перечисленное требует от врача дифференцированного подхода в выборе препарата или комбинации препаратов, учитывая их стоимость, в том числе, чтобы добиться комплаентности (приверженности, дисциплинированности) со стороны пациента и тем самым – успеха в его лечении.

#### Литература/References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2007; 1: 29–33. / Maev I.V., Cheremushkin S.V. Sindrom razdrzhenogo kischechnika. Rimskie kriterii III. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2007; 1: 29–33. [in Russian]
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. Методическое пособие для врачей. М., 2013. / Maev I.V., Kucheriaviy Yu.A., Cheremushkin S.V. Evoliutsiia predstavlenii o sindrome razdrzhenogo kischechnika. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2013. [in Russian]
3. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. и др. Многоцелевая терапия синдрома раздраженного кишечника: современный взгляд на решение проблемы. *Фарматека*. 2015; 10 (303): 20–5. / Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheriaviy Yu.A. i dr. Mnogotsелеvaia terapiia sindroma razdrzhenogo kischechnika: sovremenniy vzgliad na reshenie problemy. *Farmateka*. 2015; 10 (303): 20–5. [in Russian]
4. Маев И.В., Черемушкин С.В., Ю.А.Кучерявый. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016. / Maev I.V., Cheremushkin S.V., Yu.A.Kucheriaviy. Sindrom razdrzhenogo kischechnika. Rimskie kriterii IV. O roli vistseral'noi giperchuvstvitel'nosti i sposobakh ee korrektsii. Metodicheskoe posobie. M., 2016. [in Russian]
5. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (1): 1–35.
6. Lacy BE, Ferrn Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
7. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80.
8. Chaudhary NA, Trulove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962; 31: 307–22.
9. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1229–39.
10. Ford AC et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9.
11. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799–807.
12. Irritable bowel syndrome. *Br Med J* 1972; 1 (5794): 197–8. Noauthorslisted.
13. Kim HG et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18 (2): 205–10.
14. Kruse FH. Functional disorders of the colon: the spastic colon, the irritable colon, and mucous colitis. *Cal West Med* 1933; 39 (2): 97–103.
15. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480–91.
16. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21.
17. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271–9.
18. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2 (6138): 653–4.
19. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439–40.
20. Oliver Grudmann and Saunjo L. Yoon Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (2): 346–62.
21. Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 405.
22. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 401–8.
23. Saito YA, Locke GR, Talley NJ et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (10): 2816–24.
24. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 5): 51–5.
25. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): II43–II47.
26. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268–75.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маев Игорь Вениаминович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Черемушкин Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, зав. отд-нием гастроэнтерологии и паллиативной терапии НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД» E-mail: svch555362@yandex.ru

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, консультативно-диагностическое отд-ние НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД»

**Черемушкина Наталья Васильевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Нутриционная поддержка в структуре лечения осложненного хронического панкреатита

Л.Н.Костюченко<sup>1</sup>, М.В.Костюченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сравнивали две группы пациентов: получавших традиционное лечение хронического панкреатита в до- и постоперационном периодах и модифицированную коррекцию (с применением на фоне традиционной схемы активной нутритивной поддержки с участием нутрициолога). На основе данных алиментационно-волемического диагноза корректировался алгоритм лечения с учетом функционального резерва лимитирующих усвоение органов, реабилитационного потенциала, готовности кишечника к усвоению нутриентов и др. Показано, что нутриционная поддержка в терапии осложненного хронического панкреатита – один из основных компонентов его терапии.

**Ключевые слова:** нутриционная поддержка, хронический панкреатит, осложнения панкреатита.

✉ boxMarina@ya.ru

**Для цитирования:** Костюченко Л.Н., Костюченко М.В. Нутриционная поддержка в структуре лечения осложненного хронического панкреатита. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 86–88.

## Nutrition support in treatment of complicated chronic pancreatitis

L.N.Kostyuchenko<sup>1</sup>, M.V.Kostyuchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;  
<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

We compared 2 groups of patients: standard treatment of chronic pancreatitis in the pre- and postoperative periods and the modified correction (with on the background of the traditional scheme of active nutritional support with the participation of the nutritionist). On the basis of the alimention-volemic diagnosis adjusted data treatment algorithm taking into account the functional reserve of limiting the absorption of bodies, rehabilitation potential, bowel readiness to assimilate nutrients, etc. It is shown that nutritional support in the treatment of complicated chronic pancreatitis is one of the main components of treatment.

**Key words:** nutrition support, chronic pancreatitis, complications of pancreatitis.

✉ boxMarina@ya.ru

**For citation:** Kostyuchenko L.N., Kostyuchenko M.V. Nutrition support in treatment of complicated chronic pancreatitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 86–88.

Около 20% пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) умирают от его осложнений в срок до 10 лет от момента установления диагноза, 20-летняя выживаемость составляет всего 45% (В.А.Кубышкин, А.Г.Кригер, В.А.Вишневецкий и соавт., 2012) [1]. В лечении осложненного ХП значимое место занимает нутриционная поддержка (НП). Однако рекомендации по ее применению весьма разнообразны и их мало. Диагностические и лечебные схемы для больных ХП содержат достаточно много дискуссионных проблем. В частности, помимо традиционных методик терапии (рис. 1) особое внимание уделяется схемам инфузионно-нутритивной коррекции при разной выраженности заболевания с использованием парентерального питания (ПП) или без него. Обсуждается также вопрос о критериях, позволяющих выбрать технологию fast-track после хирургической коррекции осложнений ХП.

Целью работы явились обоснование необходимости НП и определение критериев выбора программы нутриционной коррекции в структуре лечения осложнений ХП.

### Материал и примененные диагностические методы

Анализу (ретро- и проспективному) подверглись данные 17 пациентов (7 женщин и 10 мужчин в возрасте 55,5±2,9 года), страдающих осложненным ХП. Двое больных лечились консервативно; 15 – подверглись оперативным вмешательствам в связи с возникшими осложнениями. Группу сравнения составил 21 больной, где применялась традиционная схема терапии ХП.

В работе была использована следующая организация метаболической коррекции: консультация нутрициолога, начало предоперационной подготовки амбулаторно, предоперационная коррекция в стационаре терапевтического профиля (до операции) – 7 дней, послеоперационный период в режиме fast-track в реанимационном и хирургиче-

ском отделениях при участии нутрициолога – 5–6 дней. Нутритивный статус оценивали по параметрам известного (рис. 1) алиментационно-волемического диагноза – АВД (цит. по: Л.Н.Костюченко, 2013) [2].

Для выбора оптимальной программы метаболической коррекции сравнивали эти две группы больных: получавших традиционное лечение ХП (ретроспективно проанализированный 21 пациент) в до- и постоперационном периодах и модифицированную тактику терапии (описанная нами группа наблюдения из 17 человек) в соответствии с приведенным порядком и рассчитанную на основе данных

**Рис. 1. Современная диагностика нутриционных нарушений.**

#### Оценка нутриционного статуса (по критериям АВД):

- 1) степень дизгидрии, биоимпедансная оценка состава тела;
- 2) волемические нарушения и кислотно-основное состояние;
- 3) степень выраженности электролитных нарушений;
- 4) дефициты количества циркулирующего белка (КЦБ), количества циркулирующего гемоглобина (КЦГ), альбумина;
- 5) оценка трофологического статуса по антропометрическим параметрам;
- 6) потребность организма в пластическом и энергетических компонентах (лучше измерение с помощью метаболографов);
- 7) определение состояния органов, лимитирующих возможность усвоения вводимых корригирующих сред; метаболомный анализ (M.Engelen,2000):
  - степени кишечной недостаточности, в том числе оценка экосистемы кишечника (микробиоты);
  - состояния белково-синтетической функции печени;
  - несостоятельности ПЖ и билиарной системы;
  - выделительной функции почек;
  - возможности сердечно-сосудистого русла;
  - возможности иммунной системы, использования омического подхода;
- 8) уточнение функционального резерва органов, лимитирующих усвоение нутриентов;
- 9) прогноз нутриционного риска, хирургических и метаболических осложнений.

Рис. 2. Классификация НП организма.

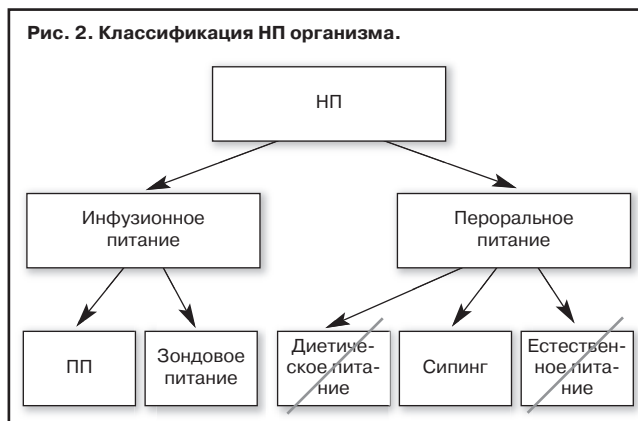
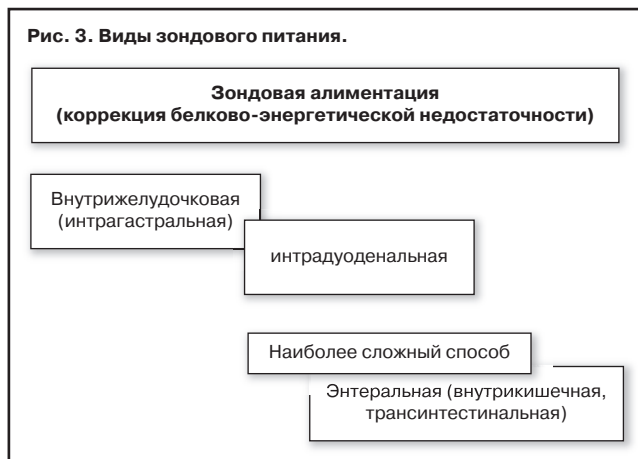


Рис. 3. Виды зондового питания.



АВД, учитывающего функциональный резерв лимитирующих усвоение органов, реабилитационный потенциал, готовность кишечника к усвоению нутриентов и др.

## Результаты и обсуждение

Известно, как минимум, что развивающаяся при ХП недостаточность питания, как правило, обусловлена анорексией, связанной с болью, и продолжением приема алкоголя (ESPEN, 2015, уровень доказательности: С). Отмечается также повышение расхода энергии в покое (X.Nebuterne, P.Nastier и соавт., 1996) [3]. ХП как хроническое воспалительное заболевание поддерживается окислительным стрессом, обуславливает повышенную продукцию цитокинов и развитие саркопении – компонента кахектического состояния (D.Thomas, 2007) [4]. Присутствуют при этом ассоциированные с кахексией метаболические нарушения: инсулинорезистентность, повышение интенсивности липолиза, повышенный оборот белка (Г.Л.Йенсен, П.И.Хсиао и соавт., 2015) [5]. Существует также мнение, что аномальный нутритивный статус может быть признаком внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы – ПЖ (ВНПЖ), а положительный клинический эффект заместительной фер-

Рис. 4. Тип панкреатита по М.Вuchler и соавт. (классификация 2009 г.).

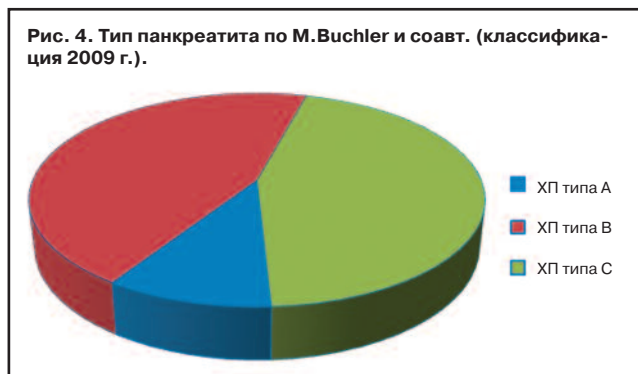


Таблица 1. Лечение ХП

- Диета
- Антибиотики (только при интоксикации, температуре)
- Антиболь (соматостатин и аналоги, холино- и спазмолитики, антациды, ферменты)
- Заместительная ферментная терапия
- Иммунотерапия (Тималин, Мабтера), физиотерапия
- Хирургический (локальные осложнения, резистентный болевой синдром, подозрение на рак, вирусангиолитиз)

ментной терапии в комплексе с нутритивным лечением может доказать ВНПЖ (V.Lindkvist, 2013) [6]. В этом смысле нутриционная недостаточность может расцениваться как косвенный маркер ВНПЖ.

Однако традиционно (И.В.Маев, Ю.А.Кучерявый, 2010) [7] в структуру лечения ХП входят компоненты, приведенные в табл. 1.

Среди реабилитационных рекомендаций советуют отказ от алкоголя, снижение эпизодов боли после выписки из стационара (ферменты, антиоксиданты; зарубежные коллеги применяют довольно часто хирургический метод лечения боли – резекция ПЖ с последующей заместительной терапией Креоном по 45 000 Ед после обильной еды и по 10–20 000 Ед – при менее обильной; папиллосфинктеротомия и панкреатоеюностомия) и, несомненно, коррекцию диеты и модификацию пищевого поведения. Если можно обойтись без заместительной терапии, тогда рекомендуют (Л.Соботка и соавт., 2015) [8] следующую схему: психолог, восстановление собственной секреции ПЖ (возможно, назначение препарата Момордика), по показаниям – препараты урсодезоксихолевой кислоты, препараты для профилактики фиброза (всевозможные сыворотки, содержащие антитела к факторам роста, и другие препараты: эссенциальные фосфолипиды и пр.). Перспективным методом является генная инженерия: внедрение в стенку желчного пузыря аденовируса с встроенным геном синтеза человеческой панкреатической липазы, которая начинает продуцироваться в случае ферментной недостаточности. Аналогичным эффектом обладает глюкагоноподобный пептид-1. Вселяют надежду и новые работы в области трансплантации. Однако при использовании разных лечебных технологий НП не исключается ни при одной из них.

НП – комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное обнаружение, предупреждение и коррекцию гипо- или гипералиментозов с помощью специальных методов и препаратов (И.Е.Хорошилов, 2009) [9]. Структура НП приведена на рис. 2, 3.

При этом необходимость в ПП возникает лишь в 1% случаев (R.Meier и соавт., 2006) [10].

Однако рекомендации по применению энтерального питания и ПП, применяемые до настоящего времени, носят эмпирический характер, так как проспективных клинических исследований по использованию протоколов парентерально-энтерального питания (ПЭП) не проводилось (Л.Соботка, 2015) [8]. В связи с этим исследования от-

Рис. 5. Осложнения ХП.



**Таблица 2. Маркеры нутритивной недостаточности при разных типах осложненного ХП**

Тип панкреатита по М. Buchler	Осложнения	Маркеры нутритивной недостаточности при осложнениях ХП разного типа
A	Дуоденостаз, калькулез	Секреторные расстройства ПЖ отсутствуют Нутриционный статус практически не страдает
B	Калькулезный ХП, расширение панкреатического протока	Секреторные расстройства ПЖ отсутствуют Синдромные нарушения нутритивного статуса
C	Калькулез, желтуха, спленомегалия, дуоденостаз	Секреторные расстройства ПЖ присутствуют и находятся в прямой корреляции с нутриционным статусом
C1	Калькулез, желтуха, стриктуры панкреатического протока	Электролитные нарушения
C2	Кисты, свищи, асцит, портальная гипертензия	Иммуномаркеры, электролитные нарушения
C3	Кисты, свищи, асцит, портальная гипертензия, спленомегалия	Иммуномаркеры, электролитные нарушения

носителем роли НП при осложненном ХП представляют определенный интерес.

Наши предварительные данные свидетельствуют, что из обследованных пациентов группы наблюдения, страдающих ХП, у 1 был выявлен ХП типа А по М. Buchler и соавт. (классификация 2009 г.); у 8 – ХП типа В и у 8 – типа С (рис. 4).

Двое больных лечились консервативно; 15 – подверглись оперативным вмешательствам (рис. 5) в связи с возникшими хирургическими осложнениями (свищи – в 2% случаев; дуоденальная дистрофия – в 24%; калькулезный ХП – в 26%; стриктуры панкреатического протока – в 5%; расширение панкреатического протока – в 9%; кисты ПЖ – в 5%; асцит – в 17%; желтуха – в 19%; у остальных пациентов отмечали сочетание нескольких осложнений, например, спленомегалии и регионарной портальной гипертензии).

В группе сравнения из 21 пациента характер осложнений в процентном отношении был практически аналогичен. Однако лечение без применения НП оказалось менее эффективным, по-видимому, из-за недостатка пластического и энергетического материалов, необходимых для восстановительных процессов. При использовании НП в комплексе терапии осложненного ХП пребывание в реабилитационных палатах сокращалось практически в 1,8 раза. Быстрее восстанавливался функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов. При предварительной дооперационной нутритивной коррекции в раннем послеоперационном периоде легче проходил период восстановления, в большинстве случаев можно было прибегнуть к технологии fast-track в полном объеме (в том числе и в отношении НП).

Нами также установлено, что при разных типах осложнений ХП могут развиваться характерные нутриционные изменения. Так, при типе С1 наиболее выражены электролитные сдвиги, а при С2 еще и страдают иммуномаркеры (табл. 2).

Иными словами, хотя характер осложнений ХП и не определял специфических нутритивных нарушений, однако в случае калькулеза выявлялись значительные электролитные сдвиги, а при наличии свищей и асцита были более ярко выражены иммуномаркеры нутриционной недостаточности, дискоординация водных разделов. Следует отметить, что в зависимости от выявленных нарушений базовая программа НП корректировалась индивидуально. Однако даже в этом случае общая тенденция к большей эффективности терапии при использовании НП в до- и послеоперационном периоде в соответствии с описанной организацией метаболической коррекции сохранялась.

Таким образом, оценке нутритивного статуса у пациентов с осложненным ХП уделяется большое внимание, что

пока не соответствует реалиям российской практики. Наличие нутритивной недостаточности у больного ХП (в том числе осложненным) свидетельствует о неадекватном ведении пациента. Следует ожидать, что маркеры нутритивного статуса в скором времени станут обязательными показателями оценки функции ПЖ, определяющими показания не только к заместительной ферментной терапии, но и хирургическим методам лечения. Нутриционный статус целесообразно оценивать полно (с использованием как минимум параметров АВД).

### Выводы

1. НП в целом – весьма необходимый компонент лечения осложненного ХП. Предоперационная НП снижала объем послеоперационного алиментационного лечения.
2. Существующие рекомендации по применению НП при осложненном ХП носят эмпирический характер, так как проспективных клинических исследований по применению протоколов НП при осложнениях ХП не проводилось. Исследования по представленным вопросам следует продолжить, возможно, создать из них многоцентровые программы для получения более четких рекомендаций.

### Литература/References

1. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Вишневецкий В.А. и др. Экстирпация дистальной культи поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозном кровотечении, обусловленном послеоперационным панкреонекрозом. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2012; 11: 4–7. / Kubyshekin V.A., Kriger A.G., Vishnevskii V.A. i dr. Ekstirpatsiia distal'noi kul'ti podzhehudochnoi zhelezy pri profuznom vnutribriushnom arrozionnom krovotechenii, obuslovlennom posleoperatsionnym pankreonekrozom. Khirurgiia. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2012; 11: 4–7. [in Russian]
2. Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. М.: БИНОМ, 2013. / Kostyuchenko L.N. Nutritsionnaia podderzhka v gastroenterologii. M.: BINOM, 2013. [in Russian]
3. Hebuterne X, Hastier P et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1996; 41: 533–9.
4. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass. Clin Nutr 2007; 26: 389–99.
5. Йенсен Г.Л., Хсиао П.Й. и др. Нутриционные аспекты хронических воспалительных заболеваний. В кн.: Основы клинического питания. 2015; с. 245–51. / Iensen G.L., Khsiao P.I. i dr. Nutritsionnye aspekty khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanii. V kn.: Osnovy klinicheskogo pitaniia. 2015; s. 245–51. [in Russian]
6. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol 2013; 19 (42): 7258–66.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2010. / Maev I.V., Kucheravii Yu.A. Khronicheskii pankreatit. M.: Meditsina, 2010. [in Russian]
8. Сobotka Л. Основы клинического питания. Петрозаводск: ИнтелТек, 2015. / Sobotka L. Osnovy klinicheskogo pitaniia. Petrozavodsk: IntelTek, 2015. [in Russian]
9. Хорошилов И.Е. М.: Медицина, 2009. / Khoroshilov I.E. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
10. Meier R et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition. Clin Nutr 2006; 25 (2): 275–84.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костюченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ

Костюченко Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. медицины катастроф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: boxMarina@ya.ru



# Возможности современных нутрицевтиков на службе хирургии «быстрого пути» ульцерогенных перитонитов

И.С.Симутис<sup>✉1</sup>, Г.А.Бояринов<sup>2</sup>, И.А.Малиновская<sup>1</sup>, А.С.Мухин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница №40. 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

**Цель исследования** – изучение влияния раннего энтерального применения сбалансированных нутритивных смесей, содержащих глутамин, у больных с общим ульцерогенным фибринозно-гнойным перитонитом на купирование компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование включены 43 пациента с перфоративной язвой желудка, осложненной общим гнойным перитонитом. У всех пациентов выполнялось экстренное оперативное пособие в виде иссечения перфоративной язвы. Использовалась методика программированной (24–48 ч) санации брюшной полости. При этом в основной группе, куда вошли 30 человек, пациенты получали в структуре базисной интенсивной терапии 500 мл препарата Интестамин.

**Результаты и обсуждение.** Применение стандартного протокола нутритивной поддержки без повышенного содержания глутамина привело в группе сравнения к практически двукратному росту осложнений, составлявших в среднем 38,5%, и росту летальности в данной группе до 30,7%, тогда как в основной группе указанные показатели составляли 20,0% и 16,6% соответственно. Одними из значимых причин для описанных различий были выраженный и длительно не купирующийся компартмент-синдром в контрольной группе, а также быстрота его разрешения на фоне применения Интестамина.

**Выводы.** Применение Интестамин в периоперационном периоде у пациентов с ульцерогенными перитонитами обосновано возможностью полноценного выполнения протокола ERAS, что, в свою очередь, значимо отражается на скорости коррекции компартмент-синдрома и приводит к значимому снижению таких важных показателей, как количество осложнений, длительность госпитализации, летальность.

**Ключевые слова:** Интестамин, глутамин, язвенная болезнь, компартмент-синдром.

✉simutis@mail.ru

**Для цитирования:** Симутис И.С., Бояринов Г.А., Малиновская И.А., Мухин А.С. Возможности современных нутрицевтиков на службе хирургии «быстрого пути» ульцерогенных перитонитов. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 89–92.

## The possibilities of modern nutraceuticals in the service fast track surgery ulcerogenic peritonitis

I.S.Simutis<sup>✉1</sup>, G.A.Boyarinov<sup>2</sup>, I.A.Malinovskkaya, A.S.Mukhin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №40. 603083, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Geroia Iurii Smirnova, d. 71;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1

**Objective.** To study the effect of early enteral nutritional balanced mixtures containing glutamine in patients with ulcerative general fibrinous-purulent peritonitis in the docking compartment syndrome in the early postoperative period.

**Materials and methods.** The study included 43 patients with perforated gastric ulcer, complicated by diffuse purulent peritonitis. All patients underwent an emergency surgical resection guide in the form of perforated ulcer. We used the technique of programmed (24–48 hours) rehabilitation of the abdominal cavity. In the main group, which includes 30 people, patients received in the structure of the above indicated basic treatment 500 ml of the product Intestamin.

**Results and its discussion.** The use of a standard protocol of nutritional support, without a high content of glutamine resulted in the comparison group to almost two-fold increase in complications is an average of 38.5% and an increase in mortality in the group to 30.7%, while in the basic group the above figures were 20.0% and 16.6%, respectively. One of the significant reasons for the above difference was pronounced and the long-term cropped compartment syndrome in the control group, as well as the speed of its resolution on the background of Intestamin.

**Conclusions.** Application Intestamin in the perioperative period in patients with peritonitis ulcerogenic justified by the possibility of full implementation of ERAS protocol, which in turn significantly affects the speed of the correction compartment syndrome and leads to a significant reduction in such important indicators as the number of complications, length of hospital stay, mortality.

**Key words:** Intestamin, glutamine, peptic ulcer disease, compartment syndrome.

✉simutis@mail.ru

**For citation:** Simutis I.S., Boyarinov G.A., Malinovskaya I.A., Mukhin A.S. The possibilities of modern nutraceuticals in the service fast track surgery ulcerogenic peritonitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 89–92.

### Введение

Несмотря на выраженный фармакологический прогресс противоязвенной терапии, в том числе у пациентов с такими проблемами, как поражение нестероидными противовоспалительными препаратами, пожилой возраст, коморбидная патология, большинство классиков гастроинтестинальной хирургии признают актуальной дальнейшую разработку методов лечения осложненной язвенной болезни желудка-кишечного тракта [1]. Главными причинами тому традиционно называются высокая летальность на уровне 19,4%, а при отсроченном поступлении – вплоть до 61,2%, стоимость послеоперационного лечения, а также значительное количество прогностически значимых осложнений [2]. При этом авторами, изучающими данную проблему, подчеркивается, что некоторые догматы гастрохирургии, разработанные в «доантибактериальную эру», на современном этапе не выдерживают жесткой оценки в рандомизированных исследованиях и их метаанализах [3].

Так, к примеру, к числу псевдополезных стереотипов в последнее время были причислены радикальное предоперационное голодание, деконтаминация кишечника, интраоперационная облигатная установка множественных улавливающих дренажей, послеоперационные этапные диеты, продолженный постельный режим и т.д. [4].

Вместе с тем предлагаемая альтернативная концепция ERAS при всей своей позитивности не может быть реализована в полной мере без применения современных фармакологических технологий, базисным элементом которых являются компоненты ранней нутритивной поддержки. В частности, такие ее положения, как ранняя пероральная регидратация в день операции с прекращением или значительным сокращением облигатных внутривенных инфузий на фоне ранней энтеральной нутритивной поддержки (6 ч после операции), невозможны без активного клинического внедрения современных адаптированных к данным условиям нутритивных смесей [5].

Большинством исследователей для разрешения традиционных нутритивных проблем раннего послеоперационного периода рекомендуется применение сбалансированных смесей с высоким содержанием глутамина [6, 7]. Основными причинами данных рекомендаций являются такие продемонстрированные эффекты глутамина, как протекция эндотелия кишки, купирование локальной лимфатической дисфункции, системные противовоспалительные, антиоксидантные и антигипоксические эффекты. С другой стороны, отмечается, что критическое снижение плазменной концентрации глутамина при перитонитах способно приводить к значительной дисфункции компонентов клеточного и гуморального иммунитета. Предполагается, что включение в периоперационную интенсивную терапию ulcerогенных общих фибринозных перитонитов нутритивных смесей, содержащих повышенное количество глутамина, ускорит купирование компартмент-синдрома, снизит частоту осложнений, длительность пребывания в отделении реанимации, стоимость лечения.

Целью исследования стало изучение влияния раннего энтерального применения сбалансированных нутритивных смесей, содержащих глутамин, у больных с общим ulcerогенным фибринозно-гнойным перитонитом на купирование компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

В исследование включены 43 пациента с перфоративной язвой желудка, осложненной разлитым гнойным перитонитом. Из них мужчин 30 (69,8%), женщин – 13 (30,2%). Возраст больных составлял 27–59 лет. Коморбидная хроническая патология органов дыхания и кровообращения вне обострения отмечена у 32 (74,4%) пациентов. Сроки обращения за медицинской помощью составляли до 24 ч – 12 (27,9%) человек, до 3 сут – 22 (51,2%) пациента, свыше 3 сут – 9 (20,9%) человек. При поступлении явления полиорганной недостаточности были зафиксированы у 26 (60,5%) пациентов, критерии тяжелого абдоминального сепсиса верифицированы в 21 (48,8%) случае. Учитывая выраженность перитонита у всех пациентов, выполнялось экстренное оперативное пособие в виде иссечения перфоративной язвы. Учитывая значительный положительный опыт клиники, с целью более полной и качественной санации гнойного очага использовалась методика программированной (24–48 ч) санации брюшной полости путем наложения лапаростомы по В.С.Савельеву и соавт. (2006 г.). Периоперационное ведение пациентов осуществлялось в соответствии с федеральными стандартами стационарного лечения осложненных форм язвенной болезни желудка, а также адаптированных с ними положений протокола ERAS [4, 8]. В частности:

1. Для обезболивания применялся мультимодальный протокол анестезии, включающий ингаляционную анестезию изофлюраном с индукцией пропофолом, на фоне внутривенной инфузии фентанила и Рокурония в комбинации с эпидуральной анестезией – Наропин 0,75% инфузия с ее обязательной послеоперационной пролонгацией с ее ранним послеоперационным периодом.
2. Целеориентированная сбалансированная инфузионная терапия во время оперативного вмешательства, направленная прежде всего на предупреждение интраоперационной гиперволемии, скорейшую коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния. С целью своевременной коррекции поставленных целей интраоперационно рутинно на фоне Гарвардского мониторинга осуществлялся непрерывный реографический мониторинг водного баланса реографом «Диамант-М» (Санкт-Петербург).

3. Создание условий и контроль интраоперационной нормотермии за счет использования устройств согревания инфузионных сред и при необходимости активного согревания пациента.

4. Ранняя активизация пациента вплоть до 6 ч активности в пределах кровати в 1-е послеоперационные сутки.

5. Ранняя нутритивная поддержка. Инициация с пероральной гидратации до 300 мл жидкости в 1-е сутки послеоперационного периода и далее из расчета 35 ккал/кг в сутки, 1,5 г/кг в сутки белка в виде изокалорических смесей в течение всего срока пребывания в отделении реанимации.

При этом в основной группе, куда вошли 30 человек, пациенты получали в структуре обозначенной базисной терапии 500 мл препарата Интестамин. Пациентам контрольной группы диета с повышенным содержанием глутамина не назначалась.

Кроме указанного всем пациентам в периоперационном периоде стандартно осуществлялись контроль и коррекция параметров гемодинамики, гидратации, электролитного баланса, уровня эндотоксемии, метаболических расстройств, коагулопатии, терапия антибактериальными препаратами, респираторная поддержка.

Коррекцию развивающегося компартмент-синдрома оценивали по следующим критериям:

- Клинические признаки – наличие перистальтических шумов, регулярное отхождение газов, момент появления самостоятельного стула.
- Данные непрерывного мониторинга интраабдоминального давления непрямым методом, путем использования специализированного мочевого катетера компании Unomedical. Для оценки выраженности компартмент-синдрома использовали классификацию J.Burch и соавт. [9], при этом 1-я степень диагностируется при давлении 12–15 мм рт. ст., 2-я – 16–20 мм рт. ст., 3-я – 21–25 мм рт. ст., 4-я – более 25 мм рт. ст.
- Показатели дискретного мониторирования электрической активности водителей перистальтического ритма посредством суточной электрогастроэнтерографии по методике В.А.Ступина с помощью гастроэнтеромонитора «Гастроскан ГЭМ» («Исток-Система»). Электроды накладывались на переднюю брюшную стенку по схеме: зона 1 – антродуоденальный водитель ритма, зона 2 – область илеоцекального угла, область 3 – левая подвздошная область. Исследование проводилось на 1, 2 и 3-и послеоперационные сутки утром натощак и включало оценку следующих показателей: Ps (мВ) – суммарный уровень электрической активности желудочно-кишечного тракта; Pi (мВ) – электрическая активность по отделам. Результирующую активность водителей ритма оценивали по показателям суммарной, а также стимулированной электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта, а также показателю, характеризующему соотношение электрической активности вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта к нижележащим P(i)/P(i+1). Стимулирование электрической активности осуществляли введением теплой энтеральной смеси в количестве 300 мл в соответствии с назначениями и протоколом исследования.
- Динамика плазменной концентрации C-реактивного белка количественным методом по стандартной методике.
- Длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, наличие и характер осложнений, летальность.

## Результаты и обсуждение

При поступлении показатель Мангеймского индекса перитонита у пациентов в обеих группах был сравним и составлял в среднем 21,6±3,9, показатель по APACHE II составлял в среднем 13,4±3,1. Послеоперационный период в ос-

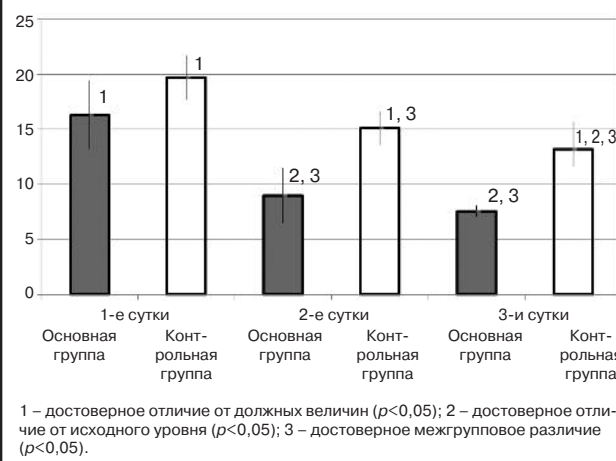
новой группе протекал следующим образом: осложнения раннего периода развились у 6 (20,0%) пациентов – несостоятельность швов с вторичным перитонитом (2 пациента, 6,7%), нагноение послеоперационной раны (4 пациента, 13,3%). Летальность составила 16,6%. Применение стандартного протокола нутритивной поддержки без повышенного содержания глутамин привело в группе сравнения к практически двукратному росту осложнений, составлявших в среднем 38,5% и включавших в себя, кроме нагноения послеоперационной раны у всех 5 пациентов, эвентрацию у 1 (7,7%) и формирование абсцессов брюшной полости – у 2 (15,4%). Это, соответственно, привело к росту летальности в данной группе до 30,7% и значимому увеличению сроков госпитализации в отделениях реанимации и интенсивной терапии с  $7,3 \pm 2,8$  до  $13,6 \pm 4,3$  сут.

Указанные результаты закономерно коррелировали со сроками восстановления устойчивой перистальтики кишечника и, соответственно, купирования послеоперационного компартмент-синдрома. Так, если у пациентов контрольной группы аускультативная регистрация единичной перистальтики определялась только с  $23,2 \pm 4,3$  ч, а отхождение газов – с  $49,1 \pm 5,1$  ч, в основной группе данные показатели составляли соответственно  $12,1 \pm 3,1$  и  $23,8 \pm 4,1$  ч ( $p < 0,05$ ). Достоверная разница клинически способствовала тому, что только в основной группе нам удавалось максимально точно выполнять требования протокола ERAS по раннему энтеральному питанию с ограничением (исключением) парентеральной составляющей. В контрольной группе целевые показатели по суточному калоражу и белку исключительно энтеральным путем в течение в среднем 3 сут не могли быть достигнуты. Кроме того, обращает на себя внимание и относительная разница между данными показателями в группах, что может характеризовать немаловажную согласованность восстановления перистальтики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Это подтверждается и показателями электрофизиологических исследований, представленных далее.

Проведенный анализ гастроэнтерограммы в послеоперационном периоде показал, что общими закономерностями динамики послеоперационной электрической активности на фоне стандартной нутритивной терапии являются фактическое отсутствие стимулированного физиологического ответа желудка и кишечника на фоне резкого послеоперационного нарастания базальной электрической активности ко 2-м суткам вплоть до  $23,1 \pm 2,8$  мВ (должные значения 9,0–11,0 мВ). Данные изменения характеризуют декомпенсацию моторики желудка и кишечника по гипомоторному типу, что, видимо, способствует возникновению стойкой и трудноразрешаемой динамической кишечной непроходимости вплоть до 3-х суток послеоперационного периода. Применение глутамин позволяет избежать выраженного повышения базальной электрической активности – послеоперационного гипервозбуждения и, соответственно, способствует росту абсолютных и относительных показателей индуцированной электрической активности в течение всего раннего послеоперационного периода. Так, показатель суммарной активности 2-х суток послеоперационного периода на фоне применения глутамин составил  $15,1 \pm 3,3$  мВ ( $p < 0,05$ ).

Кроме указанных различий, применение оптимизированной нутритивной поддержки позволило добиться уже через 48 ч терапии значимого нарастания значения показателя  $P(i)/P(i+1)$  в отношении отделов желудок–двенадцатиперстная кишка вплоть до базального  $21,3 \pm 3,7$  у.е. (норма 11,0–13,5 у.е.) и стимулированного  $24,7 \pm 4,1$  у.е. (норма 11,0–13,5 у.е.), что значительно превышало аналогичные показатели контрольной группы, составлявшие в данный период  $12,9 \pm 3,1$  и  $14,3 \pm 3,3$  у.е. соответственно, и клинически проявлялось в усилении согласованной гастродуоденальной моторики и значимом сокращении

Динамика внутрибрюшного давления на фоне проводимой терапии, мм рт. ст.



остаточного объема вводимых в желудок нутритивных смесей.

Описанные электрофизиологические изменения, а также более быстрая коррекция послеоперационного пареза кишечника отразились на динамике показателей внутрибрюшного давления – результирующего показателя принимаемых усилий по оптимизации интенсивной терапии (см. рисунок).

Включение глутамин в комплекс интенсивной терапии привело к значимой коррекции повышенного внутрибрюшного давления уже через 1 сут после операции. Так, если в контрольной группе на 2 и 3-и сутки данный показатель превышал должные величины и характеризовался как 1-я степень компартмент-синдрома, в основной группе его быстрая коррекция вплоть до стабильной нормализации отмечена после 24 ч комплексной интенсивной терапии на 2 и 3-и сутки, когда давление в брюшной полости составляло соответственно  $9,0 \pm 2,1$  и  $9,0 \pm 2,1$  мм рт. ст. Обращает на себя внимание и тот факт, что применение только лапаростомической тактики в нашем исследовании не позволило полностью купировать синдром абдоминальной гипертензии, однако помогло значительно снизить его выраженность как в контрольной, так и в основной группе, что совпадает с данными других авторов.

Влияние глутамин на выраженность системной воспалительной реакции было оценено нами по динамике коррекции исходно сравнимо повышенной в обеих группах плазменной концентрации С-реактивного белка, составлявшей в среднем  $180,7 \pm 20,1$  мг/л и повышавшейся в среднем на 12,1% непосредственно после оперативного вмешательства. Так, уже на 3-и сутки проводимой терапии этот показатель достиг в основной группе  $63,3 \pm 7,2$  мг/л, а при выписке из стационара –  $20,7 \pm 7,2$  мг/л, тогда как в контрольной группе полной нормализации данного показателя не наступало: в аналогичные сроки интенсивной терапии он был  $119,3 \pm 16,2$  и  $40,3 \pm 11,2$  мг/л соответственно.

## Выводы

Исходя из сказанного, применение нутритивных смесей с высоким содержанием глутамин в периоперационном периоде у пациентов с ульцерогенными перитонитами обосновано возможностью полноценного выполнения протокола ERAS, что, в свою очередь, значимо отражается на скорости коррекции компартмент-синдрома и приводит к значимому снижению таких показателей, как количество осложнений, длительность госпитализации, летальность. Указанные эффекты реализуются прежде всего через улучшение функционирования кишечника, а также коррекции напряженности системного воспалительного ответа. Вместе с тем, учитывая «тяжесть» иссле-

двух пациентов, размер выборки представленного исследования, а также актуальность данной проблемы, мы считаем обоснованным продолжение дальнейших исследований в данной области.

### Литература/References

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами. Хирургия. 2009; 3: 10–6. / Gostishchev V.K., Evseev M.A., Golovin R.A. Radikal'nye operativnye vmeshatel'stva v lechenii bol'nykh s perforativnymi gastroduodenal'nymi iazvami. Khirurgiia. 2009; 3: 10–6. [in Russian]
2. Крылов Н.Н., Винничук Д.А. Перфоративная язва: патоморфоз, коллизии и тренды. Врач. 2012; 1: 15–20. / Krylov N.N., Vinnichuk D.A. Perforativnaia iazva: patomorfoz, kollizii i trendy. Vrach. 2012; 1: 15–20. [in Russian]
3. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H. Colonic Surgery With Accelerated Rehabilitation or Conventional Care. Dis Colon Rectum 2004; 47 (3): 271–8.
4. Wichmann MW, Roth M, Jauch KW, Bruns CJ. A prospective clinical study for multimodal „fasttrack” rehabilitation in elective pancreatic cancer surgery. Rozhl Chir 2006; 85 (4): 169–75.
5. Мазитова М.И., Мустафин Э.Р. Fast track хирургия – мультимодальная стратегия ведения хирургических больных. Казан. мед. журн. 2012; 5: 799–802. / Mazitova M.I., Mustafin E.R. Fast track khirurgiia – mul'timodal'naia strategiiia vedeniia khirurgicheskikh bol'nykh. Kazan. med. zhurn. 2012; 5: 799–802. [in Russian]
6. Conjard A, Brun V, Martin M et al. Effect of starvation on glutamine ammoniogenesis and gluconeogenesis in isolated mouse kidney tubules. Biochem J 2002; 368 (Pt 1): 301–8.
7. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. J Nutr 2008; 138 (10): 2040S–2044S. PMID: 18806121
8. Grigora I. Fast-track surgery – a new concept – the perioperative anesthetic management. Jurnalul Chirurgie Iasi 2007; 3 (2): 89–91.
9. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. Surg Clin North Am 1996; 76 (4): 833–42.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Симулис Ионас Стасис** – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НО ГКБ №40. E-mail: simutis@mail.ru

**Бояринов Геннадий Андреевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА

**Малиновская Ирина Александровна** – гл.врач ГБУЗ НО ГКБ №40

**Мухин Алексей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: prof.mukhin@mail.ru



# Возможности оптимизации трансфузионной терапии в гастрохирургии

И.С.Симутис<sup>✉1</sup>, Г.А.Бояринов<sup>2</sup>, А.С.Мухин<sup>2</sup>, Л.А.Отдельнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница №40. 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

**Цель исследования.** Разработка методики предтрансфузионной реабилитации консервированных эритроцитов для больных с периперационной кровопотерей тяжелой степени.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служила эритроцитарная масса крови человека различных сроков хранения, стабилизированная консервантом CPDA-1. Озонирование эритроцитарной массы осуществлялось посредством ее смешивания с озонированным раствором хлорида натрия 0,9% в эквивалентном объеме, содержащим различные концентрации озона, дискретно возрастающие до 20 мг/л. Через 30 мин экспозиции в суспензии полученной эритроцитарной взвеси определяли концентрации малонового диальдегида, аденозинтрифосфата (АТФ), 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), активность каталазы в эритроцитах и их электрофоретическую подвижность.

**Результаты исследования.** При воздействии разных соотношений озона и эритроцитов выявляется интервал концентраций озона 0,5–2 мг/л, вызывающих при эквивалентном смешивании восстановление уровня АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах практически до нормальных значений при сроках хранения от 7 до 21 сут. При сроках хранения эритроцитарной массы 30 сут увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах наблюдалось на фоне истощения пула АТФ в клетках. При этом активность внутриэритроцитарной каталазы в основной группе возрастает, приводя через 30 мин после обработки к существенному снижению малонового диальдегида без нарушения электрофоретической подвижности обрабатываемых эритроцитов.

**Заключение.** В работе продемонстрирован потенциал воздействия озона в малых концентрациях на такие ключевые факторы системы кислородного транспорта, как энергетический и метаболический статус эритроцитов, а также их морфофункциональные свойства (прежде всего деформабельность) при предтрансфузионной обработке.

**Ключевые слова:** консервированная эритроцитарная масса, озон, аденозинтрифосфат, 2,3-дифосфоглицерат, малоновый диальдегид.

<sup>✉</sup>simutis@mail.ru

**Для цитирования:** Симутис И.С., Бояринов Г.А., Мухин А.С., Отдельнов Л.А. Возможности оптимизации трансфузионной терапии в гастрохирургии. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 93–95.

## Possibilities of optimization of transfusion therapy in gastrosurgery

I.S.Simutis<sup>✉1</sup>, G.A.Boyarinov<sup>2</sup>, A.S.Mukhin<sup>2</sup>, L.A.Otdelnov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №40. 603083, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Geroia Yurii Smirnova, d. 71;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1

**Objective.** To develop techniques pretransfusion rehabilitation canned red blood cells in patients with perioperative blood loss, severe.

**Materials and methods.** The object of the study served as the red cells of various human blood storage time, stable preservative CPDA-1. Ozonation red blood cells was carried out by mixing it with ozonated solution NaCl 0.9% in an equivalent volume containing various concentrations of ozone, discrete increases of up to 20 mg/l. After 30 minutes of exposure to the slurry obtained erythrocyte suspension was determined concentration of malondialdehyde, adenosine triphosphate (ATP), 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG), catalase activity in erythrocytes and their electrophoretic mobility.

**Results of the study.** Under the influence of different ratios of ozone and erythrocytes detected ozone concentration range of 0.5–2 mg/l, causing an equivalent mixing restoration of ATP levels and 2,3-DPG in red blood cells to near normal values during the shelf life of 7 to 21 days. In terms of storage of packed red blood cells to 30 days, an increase 2,3-DPG content in red blood cells was observed on the background of the depletion of ATP pools in the cells. Thus inside the erythrocytes catalase activity in the basic group increases, resulting in 30 minutes after treatment, a significant reduction of malondialdehyde, without disturbing the electrophoretic mobility of treated erythrocytes.

**Conclusion.** The work demonstrated the potential effects of ozone at low concentrations on key factors such as the system of oxygen transport and energy metabolic status of erythrocytes, as well as their morphological and functional properties (primarily deformability) at pretransfusion processing.

**Key words:** canned red cells, ozone, adenosine triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate, malondialdehyde.

<sup>✉</sup>simutis@mail.ru

**For citation:** Simutis I.S., Boyarinov G.A., Mukhin A.S., Otdelnov L.A. Possibilities of optimization of transfusion therapy in gastrosurgery. Consilium Medicum. 2016; 18 (8): 93–95.

### Введение

Кровотечения в периперационном периоде – частое осложнение у больных при операциях на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Риск развития кровотечений и анемии обусловлен длительностью вмешательства, травматичностью операции, дилуцией плазменных факторов свертывания в процессе инфузионной терапии, степенью гипотермии, гемотрансфузионной терапией и т.д. [1]. Группу риска развития геморрагических осложнений составляют больные с множественной сопутствующей патологией, с длительно существующей оккультной кровопотерей, повторно оперируемые, а также пациенты, которым проводили терапию с применением антикоагулянтов, антиагрегантов, простагландинов, ингаляции оксида азота и других препаратов, снижающих функциональную активность тромбоцитов [2]. Диффузные, неконтролируемые кровотечения, сопровождающиеся выраженной анемией, значительно осложняют течение послеоперационного периода и увеличивают летальность, требуя своевременного и адекватного трансфузионного возмещения [3]. Вместе с тем переливание эритроцитарной массы, особенно значи-

тельных сроков хранения, приводит лишь к дополнительному сладжированию и тромбированию микроциркуляторного русла и ухудшению тем самым скомпенсированной основным патологическим процессом газотранспортной функции крови [4–6]. Кроме этого, остается недостаточно изученным вопрос о потенциале улучшения основной, газотранспортной функции переливаемых эритроцитов, методологии и возможностей ее реабилитации перед трансфузией. В качестве физико-химического фактора, способного эффективно влиять на морфофункциональные свойства эритроцитов *in vivo*, в данной работе нами был использован озонированный физиологический раствор.

**Цель исследования** – разработка методики предтрансфузионной реабилитации консервированных эритроцитов для кардиохирургических больных с кровопотерей тяжелой степени.

### Материалы и методы

Объектом исследования служила эритроцитарная масса крови человека разных сроков хранения, приготовленная в

Концентрация озона, мг/л	Содержание АТФ в зависимости от сроков хранения эритроцитарной массы, мкмоль/мл			
	7 сут	14 сут	21 сут	30 сут
Исходные эритроциты	0,86±0,08	0,75±0,10	0,54±0,10	0,46±0,15
0,5–0,8	1,09±0,10*	0,60±0,14	0,52±0,12	0,33±0,14
1–2	1,12±0,09*	1,09±0,13*	1,05±0,10*	0,49±0,11
3–4	1,02±0,10*	1,13±0,12*	1,06±0,14*	0,21±0,16
5–6	0,99±0,08	1,08±0,11*	0,72±0,16	0,25±0,08
7–8	0,97±0,12	0,92±0,16*	0,89±0,13*	0,24±0,08
9–10	0,88±0,15	0,80±0,13	0,65±0,15	0,24±0,09
11–12	0,74±0,16	0,60±0,17	0,73±0,17	0,20±0,11

Примечание. 0,9–1,2 мкмоль/мл – норма концентрации АТФ в эритроците [7]. \*статистически значимые различия с аналогичным показателем контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Концентрация озона, мг/л	Содержание 2,3-ДФГ в зависимости от сроков хранения эритроцитарной массы, мкмоль/мл			
	7 сут	14 сут	21 сут	30 сут
Исходные эритроциты	2,07±0,16	2,17±0,4	1,73±0,15	1,69±0,18
0,5–0,8	3,41±0,17*	2,85±0,15*	1,87±0,12	1,83±0,16
1–2	3,54±0,11*	2,97±0,13*	2,06±0,16*	1,90±0,20
3–4	3,73±0,15*	2,86±0,12*	1,99±0,13*	1,53±0,22
5–6	3,40±0,14*	2,88±0,13*	1,89±0,16*	1,58±0,17
7–8	2,39±0,17	2,59±0,15*	1,83±0,16	1,65±0,16
9–10	2,16±0,16	2,18±0,6	1,51±0,26	1,70±0,19
11–12	1,72±0,18	2,32±0,12	1,71±0,14	1,63±0,19

Примечание. 3,6–5,0 мкмоль/мл – норма концентрации 2,3-ДФГ в эритроците [7]. \*статистически значимые различия с аналогичным показателем контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр крови им. Н.Я.Климовой» в соответствии с общепринятыми стандартами и стабилизированная консервантом CPDA-1. Озонирование эритроцитарной массы осуществлялось посредством ее смешивания с озонированным раствором NaCl 0,9% в эквивалентном объеме, содержащим различные концентрации озона, дискретно возрастающие до 20 мг/л. Озонирование физиологического раствора, а также оценку концентрации озона производили на озонаторной установке УОТА-60-01-Медозон. Через 30 мин экспозиции в суспензии полученной эритроцитарной взвеси определяли концентрации малонового диальдегида (МДА), аденозинтрифосфата (АТФ), 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), активность каталазы в эритроцитах и электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ). Измерение ЭФПЭ производили методом микроэлектрофореза, регистрируя время прохождения эритроцитами расстояния 10 мкм в трис-НСI-буфере с рН 7,4 при силе тока 10 мА. Концентрацию МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Содержание 2,3-ДФГ и АТФ в суспензии отмытых эритроцитов исследовали неэнзиматическим методом, определяя неорганический фосфор в гидролизатах эритроцитов. Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Достоверность различий средних определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что обработка озоном консервированных эритроцитов разных сроков хранения приводила к различному изменению концентрации АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах (табл. 1).

При воздействии разных соотношений озона и эритроцитов выявляются две оптимальные концентрации озона,

вызывающие при эквивалентном смешивании восстановление АТФ в эритроцитах практически до нормальных значений при сроках хранения от 7 до 21 сут. Такими свойствами данный процесс начинает обладать в концентрационных интервалах 2–4 мг/л и 5–8 мг/л. При этом стимулирующее действие концентрации озона 2–4 мг/л проявлялось при сроках хранения эритроцитарной массы 7–21 сут, выраженность эффектов в диапазоне концентраций 6–10 мг/л была значительно уже и проявлялась значимым повышением концентрации макроэргов лишь на 14-е сутки хранения. Следует отметить, что наиболее выраженное действие на содержание АТФ в эритроцитах озон оказывал на эритроцитарную массу сроком хранения 7 и 14 сут, тогда как использование данной технологии с эритроцитарной массой сроком хранения 30 сут не вызывало достоверных изменений содержания АТФ в эритроцитах. Малые концентрации озона активируют метаболические процессы, что проявляется увеличением содержания 2,3-ДФГ (при концентрации озона 0,5–2 мг/л) и ростом АТФ (при концентрации озона 2–3 мг/л) в эритроцитах со сроком хранения до 21 сут (табл. 2).

Увеличение концентрации 2,3-ДФГ наблюдается при концентрации озона выше 5 мг/л, однако диапазон воздействующих доз озона зависит от сроков хранения эритроцитарной массы и не всегда сочетается с изменением концентрации АТФ в клетках: при малых сроках хранения эритроцитарной массы (7 сут) наблюдается более выраженное увеличение АТФ на фоне менее значительного накопления 2,3-ДФГ, тогда как с увеличением сроков хранения эритроцитарной массы (14–21 сут) в большей степени идет выработка 2,3-ДФГ и менее значительное накопление АТФ. Рост концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах со сроком хранения 30 сут идет с истощением пула АТФ. Дозы озона от 0,5 до 2 мг/л стимулировали увеличение концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах всех сроков хранения. Озон в концентрациях выше 5 мг/л также вызывал рост со-

**Таблица 3. Внутриклеточная концентрация МДА, активность каталазы и ЭФПЭ после обработки эритроцитарной массы озоном в концентрации 2 мг/л**

Время после трансфузии	МДА, нмоль/мл		Каталаза, ед./гНв мин		ЭФПЭ, мкмхсмхВ-1хс-1	
	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа
До обработки (контроль)	0,87±0,08	0,93±0,08	59,54±4,66	61,94±3,84	1,18±0,05	1,16±0,04
После озонирования 30 мин	1,16±0,26	1,02±0,08	32,33±1,02*	43,51±2,15*	1,08±0,06*	1,31±0,08*

\*Статистически значимые различия со значениями контрольной группы,  $p < 0,05$ ; уровень физиологической нормы концентрации МДА –  $1,09 \pm 0,08$  нмоль/мл, активности каталазы –  $57,41 \pm 2,70$  ед./гНв мин, ЭФПЭ –  $1,28 \pm 0,04$  мкмхсмхВ-1хс-1.

держания 2,3-ДФГ в эритроцитах, однако указанные изменения регистрировались в узком временном диапазоне хранения от 14 до 21 сут. При сроках хранения эритроцитарной массы 30 сут рост концентрации 2,3-ДФГ регистрировался практически при всех концентрациях озона за исключением 4, 8 и 10 мг/л. Следует отметить, что увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах при хранении их 30 сут наблюдалось на фоне истощения пула АТФ в клетках. Сложный характер зависимости уровня АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах от концентрации озона (наличие нескольких минимумов и максимумов) может быть обусловлен, по нашему мнению, его сложным и неоднозначным влиянием на мембраны, белки, липиды и другие компоненты клетки. Увеличение продукции 2,3-ДФГ в эритроцитах облегчает высвобождение кислорода в тканях и способствует поддержанию  $\text{pO}_2$  в крови и тканях на достаточном уровне. АТФ служит донором фосфата для протеинкиназных реакций, осуществляющих фосфорилирование мембранных белков, что, в свою очередь, приводит к увеличению деформальности эритроцитов с увеличением площади поверхности и уменьшением их объема, также способствующему улучшению кислородтранспортной функции клеток. Наблюдаемые эффекты действия озона на содержание в эритроцитах АТФ и 2,3-ДФГ, вероятно, можно объяснить модифицирующим действием озона на метаболизм эритроцитов. При этом можно предположить, что дополнительно активируются ферменты гликолиза. В свою очередь, реализация такой активизации может быть обусловлена снижением уровня молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и усилением антиоксидантной системы защиты, установленных при действии озона на кровь *in vitro*.

Результаты, приведенные в табл. 3, подтверждают данное положение. Видно, что при озонировании эритроцитарной массы в наиболее оптимальной по уровням макроэргов схеме – в эквивалентном соотношении с концентрацией озона 2 мг/л перед ее трансфузией пациентам активность антиоксидантного фермента каталазы в основной группе возрастает, приводя через 30 мин после обработки, в отличие от группы контроля, к существенному снижению одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА.

Важные результаты, свидетельствующие об эффективности озонирования эритроцитарной массы при ее трансфузии, были получены при измерении ЭФПЭ. Как следует из табл. 3, ЭФПЭ у больных была сниженной как перед трансфузией, так и после нее. Исходя из установленных нами фактов, что снижение ЭФПЭ свидетельствует об идущем в организме в той или иной степени стрессе, можно полагать его полную реализацию у пациентов обеих групп. Вместе с тем при трансфузии озонированной крови установлено существенное повышение ЭФПЭ у пациентов основной группы через 30 мин после трансфузии, что характеризует не только повышение общего отрицательного за-

ряда эритроцитов и, соответственно, улучшение реологических свойств крови, но и снижение, хотя и непродолжительное, стрессового статуса организма.

## Выводы

Таким образом, в работе продемонстрирован потенциал воздействия озона, особенно в малых концентрациях, на такие ключевые факторы системы кислородного транспорта, как энергетический и метаболический статус эритроцитов, а также их морфофункциональные свойства (прежде всего деформальность) при предтрансфузионной обработке. Наиболее оптимальной концентрацией, на наш взгляд, является доза озона 2 мг/л, при которой регистрируется рост обеих форм неорганического фосфата, происходит коррекция нарушений ПОЛ и антиоксидантной активности, а также восстановление ЭФПЭ в эритроците. Использование эритроцитарной массы сроком хранения более 30 сут как для озонирования, так и стандартной трансфузии не может быть рекомендовано в кардиохирургической клинике из-за скомпрометированных кислородно-транспортных свойств энергетически истощенных клеток.

## Литература/References

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gostishchev V.K., Evseev M.A. Gastroduodenal'nye krvotocheniiia iazvennoi etiologii. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
2. Малков И.С., Халикова Г.Р., Хамзин И.И. Об эффективности современных методов лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Казанский мед. журн. 2010; 91 (3): 362–6. / Malkov I.S., Khalikova G.R., Khamzin I.I. Ob effektivnosti sovremennykh metodov lecheniia bol'nykh s ostrymi krvotocheniiami iz verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta. Kazanskii med. zhurn. 2010; 91 (3): 362–6. [in Russian]
3. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операции на открытом сердце. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. / Lobacheva G.V. Faktory riska razvitiia rannikh oslozhenii i ikh korrektsiia u bol'nykh posle operatsii na otkrytom serdtse. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. [in Russian]
4. Мороз В.В., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С. и др. Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением. Общая реаниматология. 2010; VI (2): 5–9. / Moroz V.V., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. i dr. Izmeneniia ul'trastruktury poverkhnosti membran eritrotsitov posle krvopoteri i ikh korrektsiia lazernym oblucheniem. Obshchaia reanimatologiya. 2010; VI (2): 5–9. [in Russian]
5. d'Almeida MS, Jagger J, Duggan M et al. A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. *Transfus Med* 2000; 10: 291–303.
6. Timmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014–27.
7. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах. Лаб. дело. 1980; 7: 424–6. / Vinogradova I.L., Bagriantseva S.Iu., Derviz G.V. Metod odnovernennogo opredeleniia 2,3-DFG i ATF v eritrotsitakh. Lab. delo. 1980; 7: 424–6. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Симутис Ионас Стасис** – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НО ГКБ №40. E-mail: simutis@mail.ru

**Бояринов Геннадий Андреевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА

**Мухин Алексей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: prof.mukhin@mail.ru

**Отдельнов Леонид Александрович** – ассистент каф. хирургии ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА. E-mail: leonotdelnov@yandex.ru

# Нерешенные вопросы хирургического лечения эхинококкоза печени (обзор литературы)

М.Ф.Черкасов, С.Г.Меликова<sup>✉</sup>, Ю.М.Старцев, Д.М.Черкасов

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

В статье представлен обзор литературы по одной из актуальных проблем хирургии, касающейся эхинококкоза печени. Рассмотрены некоторые спорные и нерешенные проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени. На сегодняшний день помимо традиционных операций при эхинококкозе печени широко применяются эндовидеохирургические и миниинвазивные оперативные вмешательства, которые вызывают много неоднозначных суждений. Несмотря на совершенствование методик хирургического вмешательства с использованием современных технологий, внедрение различных химических и физических методов воздействия на паразита, частота рецидивов эхинококкоза печени остается высокой. Трудности эффективного лечения эхинококкоза и высокая вероятность его рецидива объясняются отсутствием общепризнанного оптимального варианта хирургического лечения в зависимости от размеров и локализации кисты, толщины фиброзной капсулы, качественной характеристикой самого паразита, отсутствием единых методов обработки ложа кисты и малым выбором высокоэффективных гермицидных растворов. Это свидетельствует об актуальности данной проблемы и обуславливает поиск новых решений с целью повышения эффективности хирургического лечения эхинококкоза печени.

**Ключевые слова:** эхинококкоз печени, гидатидный эхинококкоз, хирургическое лечение.

<sup>✉</sup>sarbonka@bk.ru

**Для цитирования:** Черкасов М.Ф., Меликова С.Г., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М. Нерешенные вопросы хирургического лечения эхинококкоза печени (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 96–100.

## Unresolved issues of surgical treatment of liver echinococcosis (review of literature)

M. F. Cherkasov, S. G. Melikova<sup>✉</sup>, Yu. M. Starcev, D. M. Cherkasov

Rostov State Medical University. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29

The article presents a literature review on one of the actual problems of surgery concerning liver echinococcosis. Discusses some of the controversial and unresolved problems of surgical treatment of liver echinococcosis. Today, in addition to traditional operations, in cases of liver echinococcus widely used videoendosurgical and minimally invasive surgery, which cause a lot of mixed opinions. Despite the improvement of methods of surgical intervention with the use of modern technologies, the introduction of various chemical and physical methods of influence on the parasite, the recurrence rate of hydatid cyst of the liver remains high. Challenges the effective treatment of liver echinococcosis and a high likelihood of recurrence due to the lack of generally accepted optimal variant of surgical treatment depending on the size and localization of cyst, fibrous cap thickness, the qualitative characteristics of the parasite, the lack of unified methods of processing the bed of the cyst and a small selection of highly effective germicidal solutions. This shows the relevance of the problem and makes the search for new solutions to improve the efficiency of surgical treatment of liver echinococcosis.

**Key words:** liver echinococcosis, hydatid echinococcosis, surgical treatment.

<sup>✉</sup>sarbonka@bk.ru

**For citation:** Cherkasov M. F., Melikova S. G., Starcev Yu. M., Cherkasov D. M. Unresolved issues of surgical treatment of liver echinococcosis (review of literature). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 96–100.

### Введение

Эхинококкоз печени относится к тяжелым паразитарным заболеваниям и остается серьезной медико-социальной проблемой в ряде стран мира, в том числе и в России. Ростовская область является одним из эндемических очагов эхинококкоза. Распространенность эхинококкоза в Российской Федерации составляет 0,39 случая на 100 тыс. жителей с многократным его превышением в эндемичных по эхинококкозу районах [1–3]. Заболевание имеет заметную тенденцию к росту, что, по-видимому, связано с увеличением числа больных в эндемических очагах, усилением процессов миграции населения, низким статусом иммунной реактивности организма [4]. Эхинококкозом страдают люди всех возрастов, причем до 75% заболевших – лица трудоспособного возраста [5].

Как известно, эхинококки относятся к семейству *Taeniidae*, роду *Echinococcus*, включающему в себя несколько видов. Наиболее широко распространен и имеет наибольшую значимость возбудитель гидатидного (цистного) эхинококкоза человека – *E. granulosus*. Кисты гидатидного эхинококкоза могут локализоваться в любом органе, но наиболее часто, в 70–90% случаев, наблюдается эхинококкоз печени [6–8]. Стенка эхинококковой кисты состоит из внутренней герминативной и наружной кутикулярной оболочек, снаружи киста окружена плотной фиброзной капсулой. Среди хирургов, занимающихся проблемой эхинококкоза печени, на протяжении последних десятилетий имели место противоречия, которые не исчезли и в настоящее время: считать ли фиброзную капсулу элементом паразитарной кисты или нет? Б.В.Петровский (1985 г.) и его последователи были сторонниками того, что фиброзная капсула не является элементом паразита, а образуется в

результате ответной реакции организма в виде асептической воспалительной реакции и образования соединительнотканного барьера [9]. Некоторые авторы считают, что фиброзная капсула не является непроницаемым барьером для зародышей паразита и ее собственное строение зависит от стадии развития эхинококка [10–13]. На этом основании удаление фиброзной капсулы обосновано с точки зрения радикализма операции. Внутри киста содержит жидкость, в которой находятся зародышевые элементы (протосколексы и ацефалоцисты) и вторичные дочерние кисты, которые могут содержать внучатые кисты, имеющие такое же строение, как и материнские.

На сегодняшний день диагностика очаговых образований печени, в том числе эхинококкоза, разработана достаточно хорошо. Во многих медицинских учреждениях нашей страны визуализация эхинококковых кист печени выполняется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной, магнитно-резонансной томографии, позволяющих в большинстве наблюдений выявить паразитарный характер кист. Также верификация диагноза осуществляется на основании иммуносерологических реакций, таких как реакция непрямой гемагглютинации, реакция латекс-агглютинации, реакция сколекс-преципитации, иммуноферментный анализ. При одновременном использовании нескольких иммунологических тестов диагностическая эффективность их превышает 90% [1].

### Классификация хирургических вмешательств при эхинококкозе печени

С самого начала развития хирургии эхинококкоза печени в литературе было много несоответствий в названиях



способов оперативных вмешательств. Так, например, Б.В.Петровский и соавт. (1985 г.) под закрытой эхинококкэктомией понимали удаление кисты без рассечения хитиновой оболочки. Соответственно открытая эхинококкэктомия – удаление паразитарной кисты с вскрытием хитиновой оболочки [9]. Термин «закрытая эхинококкэктомия», по Б.И.Альперовичу, подразумевает удаление хитиновых оболочек, содержимого эхинококковых пузырей без фиброзной капсулы с последующим пластическим закрытием остающейся полости и глухим швом брюшной стенки. К открытой эхинококкэктомии им отнесена марсупиализация остаточной полости или ее наружное дренирование [10]. Использовались также такие термины, как «полужакрытая эхинококкэктомия» и «полукрытые эхинококкэктомии», обозначающие различные варианты наружного дренирования остаточных полостей.

Под идеальной эхинококкэктомией в литературе разными авторами также понимаются различные виды операций. По определению О.Б.Милонова (1972 г.), идеальная эхинококкэктомия – это удаление кисты без нарушения целостности ее оболочек, резекция или удаление органа [13]. Б.В.Петровский (1985 г.) резекцию печени и эхинококкэктомия с удалением фиброзной капсулы не относил к идеальной эхинококкэктомии и выделял их в отдельные виды операций при эхинококкозе печени [9]. Все же большинство хирургов на сегодняшний день под термином «идеальная эхинококкэктомия» понимают удаление паразитарной кисты вместе с фиброзной капсулой без ее вскрытия [4, 14, 15].

Учитывая разнообразие хирургических вмешательств по поводу эхинококкоза печени, для систематизации данных и сравнительного анализа литературы необходима единая классификация оперативных вмешательств, которая, к сожалению, на сегодняшний день отсутствует. В разные годы было предложено множество различных классификаций, менялись принципы их построения и соответственно разными авторами применялись различные термины для одного и того же оперативного вмешательства. В отечественной хирургии самой распространенной является классификация хирургических методов лечения эхинококкоза Б.В.Петровского и соавт. (1985 г.) [9]. Согласно этой классификации выделяются виды эхинококкэктомии и способы устранения остаточной полости:

- Эхинококкэктомия:
  - закрытая (с резекцией органа, с удалением органа, идеальная эхинококкэктомия);
  - открытая (после пункции или рассечения оболочек кисты).
- Способы устранения остаточной полости:
  - наружное дренирование;
  - ликвидация полости (капитонаж, заклеивание и др.);
  - сочетанные методы.

Толкование открытых и закрытых способов операций употребляется для обозначения метода удаления паразитарной кисты, но не для способа устранения остаточной полости, этот принцип впервые был предложен О.Б.Милоновым (1974, 1976 гг.). Эта классификация применяется в практической хирургии и в настоящее время, но не отражает современные миниинвазивные методы лечения эхинококкоза печени.

В последующие годы были предприняты попытки к созданию более современной классификации, отражающей последние тенденции развития хирургии (Н.И.Альперович, 1999; А.З.Вафин, 2000), но данные классификации содержат много дискуссионных вопросов и не нашли широкого применения.

А.Н.Лотов, Н.Р.Черная и соавт. (2011 г.) выделяют три основных метода традиционного хирургического лечения эхинококкоза [16]:

- 1) удаление элементов эхинококковой кисты без фиброзной оболочки (эхинококкэктомия);

- 2) удаление паразита вместе с фиброзной оболочкой (перцистэктомия);

- 3) удаление эхинококковой кисты путем резекции органа. Соответственно в рамках каждого метода также выделяют:

- идеальную эхинококкэктомия – удаление паразита без вскрытия хитиновой оболочки;
- закрытую эхинококкэктомия – после удаления элементов паразита ушивание полости фиброзной капсулы без дренажа;
- полужакрытую эхинококкэктомия – оставление дренажа в остаточной полости после ее капитонажа;
- оментопластику – тампонирование полости фиброзной капсулы прядью большого сальника;
- открытую эхинококкэктомия (марсупиализацию).

В зарубежной литературе на это счет тоже нет единого мнения. Согласительной комиссией при Всемирной организации здравоохранения (WHO-IWGE) в 2010 г. был опубликован обзор вариантов хирургического лечения эхинококковых кист, где выделяются следующие оперативные вмешательства: closed total pericystectomy, подразумевающая удаление кисты с фиброзной капсулой без ее вскрытия, и open total pericystectomy, означающая вскрытие кисты, воздействие на содержимое кисты химических агентов, затем удаление содержимого и полное удаление всех оболочек кисты с фиброзной капсулой. Также выделяют partial cystectomy, которая заключается во вскрытии кисты, антипаразитарной обработке ее содержимого и удалении оболочек кисты с частичной перцистэктомией. Отдельно рассматриваются чрескожные вмешательства (PAIR: puncture, aspiration, injection, re-aspiration) [17].

Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что отсутствие единой классификации приводит к терминологической путанице и искажению статистических данных по такой серьезной проблеме гепатобилиарной хирургии, как эхинококкоз печени. Необходимость в единой классификации вмешательств при эхинококкозе печени является актуальным вопросом хирургии печени и требует дальнейшего обсуждения и решения в ближайшее время.

## Современные представления

### о хирургическом лечении эхинококкоза печени

Хирургическое вмешательство является единственным радикальным способом лечения эхинококкоза [10, 18]. Выявление паразитарной кисты является абсолютным показанием к оперативному лечению независимо от ее размеров и локализации [8, 12, 19, 20]. На сегодняшний день помимо традиционных операций при эхинококкозе печени широко применяются эндовидеохирургические и миниинвазивные чрескожные оперативные вмешательства. Но, несмотря на совершенствование методик хирургического вмешательства с использованием современных технологий, внедрение различных химических и физических методов воздействия на паразита, частота рецидивов заболевания, по данным разных авторов, варьирует от 2,4 до 54% [8, 21, 22]. Трудности эффективного лечения эхинококкоза и высокая вероятность его рецидива объясняются отсутствием общепризнанного оптимального варианта хирургического лечения в зависимости от размеров и локализации кисты, толщины фиброзной капсулы, качественной характеристикой самого паразита, отсутствием единых методов обработки ложа кисты и малым выбором высокоэффективных гермицидных растворов. Качественная характеристика паразита на сегодняшний день является чуть ли не решающей в выборе метода оперативного вмешательства, на что указывают многочисленные работы [1, 8].

Для хирургического лечения эхинококкоза печени в настоящее время применяются следующие оперативные вмешательства: резекция печени, цистперцистэктомия, идеальная эхинококкэктомия, эхинококкэктомия с пол-

ной или частичной ликвидацией остаточной полости, лапароскопическая эхинококкэктомия, чрескожное пункционно-дренирующее лечение паразитарных кист под контролем УЗИ или компьютерной томографии.

При больших и множественных эхинококковых кистах, при полном замещении кистой доли или анатомической половины печени, при краевом и диафрагмальном их расположении, и также при рецидивных кистах большинство хирургов предпочитают выполнение резекции печени, которую считают самой радикальной операцией, дающей наилучшую гарантию того, что не возникнет рецидивов заболевания [12, 23–25].

С точки зрения других авторов, цистперикистэктомия является более предпочтительной как радикальный, но органосберегающий способ лечения эхинококкоза печени [11, 26]. А современные методы гемостаза во время операции позволяют осуществлять вмешательство с минимальной кровопотерей. По данным В.А.Кубышкина, В.А.Вишневого и соавт. (2002 г.) в Институте хирургии им. А.В.Вишневого с 1994 г. стали применяться оперативные вмешательства с удалением фиброзной капсулы, за этот период была выполнена 61 перикистэктомия с хорошими результатами [11]. Также в литературе описывается опыт выполнения тотальной перикистэктомии при гигантской эхинококковой кисте левой доли печени с компрессионным синдромом и связью кисты с холедохом, нижней полой вены и печеночными венами [26]. Некоторые авторы основным аргументом в пользу сохранения фиброзной капсулы считают технические трудности удаления последней, сопряженные с возможным повреждением крупных печеночных вен и внутривенных протоков [11, 25]. Чтобы минимизировать риск повреждения сосудисто-секреторных структур, некоторые хирурги рекомендуют выполнять цистперикистэктомию только при краевых или поверхностно расположенных кистах [27]. По мнению Ш.И.Каримова и соавт. (2008 г.), широкое внедрение в клиническую практику профилактической послеоперационной антипаразитарной химиотерапии лишает цистперикистэктомию теоретического обоснования [5]. Другие авторы как альтернативу цистперикистэктомии рекомендуют криодеструкцию [28–30] и лазерную обработку фиброзной капсулы [12, 14, 31]. Все эти методы достаточно эффективны, но не лишены недостатков. Их трудно регулировать по глубине деструкции, что может привести к повреждению желчных протоков и сосудов, прилегающих к стенке паразитарной кисты [32].

Исходя из изложенного, резекция печени и цистперикистэктомия обоснованно считаются более радикальными вариантами хирургического лечения эхинококкоза, тем не менее более радикальное вмешательство предопределяет больший операционный риск, но с меньшей вероятностью развития рецидивов, и наоборот [33].

Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет свидетельствует, что более предпочтительной является выполнение идеальной эхинококкэктомии [14, 34]. Но в подавляющем большинстве случаев выполняется эхинококкэктомия путем интраоперационного вскрытия кисты с удалением сколексов и хитиновой оболочки [14]. В таких ситуациях возникает вопрос о выборе способа обработки и ликвидации остаточной полости. На настоящий момент известно множество различных способов обработки и ликвидации остаточной полости. Улучшение эффективности хирургического лечения эхинококкоза печени в значительной степени зависит от качества антипаразитарной обработки.

С целью обеззараживания полости кисты применяются различные гермициды. Наибольшее распространение получили такие растворы, как 10–20% раствор формалина, 0,5% раствор хлоргексидина, 3% раствор перекиси водорода, 10% спиртовой раствор йода, 96% спирт, гипертониче-

ский раствор натрия хлорида (10–30%) и глицерин. В ходе экспериментальных исследований, проведенных в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н.Бурденко и Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И.Марциновского, было выявлено, что среди зародышевых элементов эхинококка самыми устойчивыми к воздействию химических агентов являются ацефалоцисты, которым до последнего времени не придавали должного значения. В связи с этим для интраоперационной обработки гидатидных кист необходимы высокоэффективные гермициды, губительные именно для ацефалоцист эхинококка как наиболее устойчивого звена паразита и самого важного фактора в возникновении послеоперационных рецидивов заболевания [1]. Так, использование формалина и 10–20% гипертонического раствора натрия хлорида оказалось малоэффективным и не привело к гибели ацефалоцист при экспозиции 10–15 мин [8]. Повышение времени экспозиции опасно развитием токсического воздействия на организм человека, особенно при использовании формалина. Наиболее выраженным антипаразитарным эффектом в отношении всех типов зародышевых элементов эхинококка и сравнительно невысокой токсичностью обладают 30% гипертонический раствор натрия хлорида и 80–100% раствор глицерина, однако при использовании гипертонического раствора возможно его разведение тканевой жидкостью до неэффективной концентрации, глицерин же активен даже при значительном разведении [8, 35]. В ходе эксперимента было установлено, что экспозиция 85–87% раствора глицерина в течение 7 мин была во всех случаях достаточна для гибели зародышевых элементов эхинококка [16]. С целью улучшения результатов антипаразитарной обработки некоторые исследователи после обработки остаточной полости гермицидными растворами применяли последующую обработку ультразвуком [5, 36]. Ряд клиницистов считают достаточным и обоснованным оставление фиброзной оболочки при тщательной антипаразитарной обработке [36].

Следует отметить, что одним из грозных осложнений эхинококкоза печени является прорыв кисты в брюшную полость. Для санации брюшной полости используются антипаразитарные растворы, разведенные в десятки раз для снижения их токсического и повреждающего действия на брюшину в отличие от тех, которые применяются для обеззараживания внутри кисты. Исследования, проведенные с целью оценки обеззараживающего эффекта антипаразитарных растворов, используемых в клинической практике, показали, что 3% гипертонический раствор натрия хлорида и 0,04% раствор хлоргексидина при 10-минутной экспозиции не обеспечивают полноценного обеззараживания зародышевых элементов эхинококковой кисты [35].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что одним из важных вопросов хирургии эхинококкоза печени является дальнейший поиск эффективных и безопасных способов антипаразитарной обработки при эхинококкэктомии.

С целью ликвидации остаточной полости кисты применяются капитонаж, инвагинация остаточной полости, тампонада сальником (оментопластика) и аплатизация (абдоминализация). Как правило, выбор способа ликвидации остаточной полости зависит от размера и расположения последней и ригидности ее стенок. Долгие годы наиболее распространенным методом ликвидации остаточной полости служила марсупиализация кисты, которая в настоящее время применяется исключительно редко.

В последние годы все больше внимания заслуживают миниинвазивные методы лечения эхинококковых кист печени. С конца 1990-х годов в России в клиническую практику было начато внедрение чрескожного дренирования эхинококковых кист под контролем УЗИ. Техника

чрескожного дренирования была разработана еще в середине 1980-х годов. По своей эффективности чрескожные методы не уступают традиционным видам лечения эхинококкоза при соблюдении всех технических приемов вмешательства [37].

В резолюции XXII Международного конгресса Ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ были обобщены и сформулированы показания к чрескожным методам лечения эхинококкоза печени: это моновезикулярные кисты (I–II тип по Gharbi) без кальциноза фиброзной капсулы, отказ пациента от традиционного вмешательства, тягелая соматическая патология. Что касается размеров кист, то кисты малых размеров (до 3–4 см) подлежат чрескожной пункции с противопаразитарной обработкой. При кистах большего размера показано наружное дренирование с обязательным удалением всех герминативных элементов кисты. При кистах же размером более 10 см целесообразен более сдержанный подход [37]. По данным литературы, наилучшие результаты наблюдаются при комбинированном лечении (лекарственной терапия и чрескожная пункция) интрапаренхиматозно расположенных кист более 5 см [17]. С точки зрения О.Г.Скипенко, В.Д.Паршина и соавт. (2011 г.) применение чрескожных пункционных методов лечения эхинококкоза печени связано с большим риском диссеминации паразита по брюшной полости, развитием анафилактических реакций и осложнений, связанных с пункцией, поэтому авторы отдают предпочтение традиционным методам лечения [27].

Что касается лапароскопических вмешательств, то за последнее десятилетие отметилась тенденция к пересмотру показаний к лапароскопической эхинококкэктомии, что связано с большим риском обсеменения брюшной полости при вскрытии кисты. Большинство хирургов отмечают, что видеолапароскопические вмешательства целесообразно выполнять при технической возможности удаления кисты, чаще всего это возможно у пациентов с одиночными неосложненными кистами печени и при краевом их расположении [1, 8, 20, 29, 36]. При лапароскопической эхинококкэктомии возникают трудности при кистах поддиафрагмальной локализации и также при рецидивном и резидуальном эхинококкозе, когда имеется выраженный спаечный процесс в брюшной полости. Степень радикализма подобного вмешательства определяется риском интраоперационной диссеминации зародышевых элементов паразита при вскрытии кисты, качеством интраоперационной дегельминтизации содержимого кисты и антипаразитарной обработки остающейся фиброзной капсулы [32]. Основным возможным осложнением лапароскопической эхинококкэктомии является истечение содержимого кисты в свободную брюшную полость. С этой целью разрабатываются и применяются различные устройства для пункции и дренирования паразитарных кист [38, 39]. Важной задачей при разработке данных устройств является обеспечение герметичности при вскрытии кист и предотвращение обсеменения брюшной полости, особенно под высоким внутрибрюшным давлением в результате пневмоперитонеума.

Также в литературе описаны методики, сочетающие в себе чрескожное дренирование паразитарной кисты и лапароскопическую эхинококкэктомия. Первым этапом выполняются чрескожная чреспеченочная пункция эхинококковой кисты, аспирация содержимого и антипаразитарная обработка, а затем лапароскопическое удаление кисты, тем самым уменьшается риск обсеменения брюшной полости зародышевыми элементами эхинококка при лапароскопии [1, 2].

При дальнейшем усовершенствовании видеоэндоскопических технологий и соблюдении принципа антипарази-

тарности лапароскопическая эхинококкэктомия остается перспективным методом хирургического лечения эхинококкоза печени.

Обязательным условием хирургического лечения эхинококкоза является профилактическая послеоперационная антипаразитарная химиотерапия, показавшая свою высокую эффективность. Применение в послеоперационном периоде производных бензимидазольных карбаматов (альбендазол) позволяет свести к минимуму частоту рецидивов заболевания [1, 5].

## Заключение

Таким образом, отсутствие единых тактических критериев, определяющих хирургический подход в лечении эхинококковых кист печени, свидетельствует об актуальности данной проблемы и обуславливает поиск новых решений с целью повышения эффективности хирургического лечения эхинококкоза печени.

## Литература/References

1. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы. *Ann. хирургической гепатологии*. 2006; 1 (11): 174–8. / Vetshev P.S., Musaev G.Kh. Echinokokkoz: sovremenniy vzgliad na sostoianie problemy. *Ann. khirurgicheskoi gepatologii*. 2006; 1 (11): 174–8. [in Russian]
2. Толстоколов А.С., Гергенретер Ю.С. Хирургическая тактика у больных эхинококкозом печени. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2009; 5 (4): 626–9. / Tolstokorov A.S., Gergenreter Ju.S. Khirurgicheskaya taktika u bol'nykh echinokokkozom pecheni. *Saratovskii nauch.-med. zhurn.* 2009; 5 (4): 626–9. [in Russian]
3. Травин Н.О. Хирургия эхинококкоза сердца и легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. / Travin N.O. Khirurgiia echinokokkoza serdtsa i legkikh. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2007. [in Russian]
4. Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Абдеев Р.Р. и др. Паразитарные поражения печени: альвеококкозы, эхинококкозы. *Электронный науч.-практ. журн.* 2016. URL: <http://jecs.ru/view/441.html> / Panteleev V.S., Nartailakov M.A., Abdeev R.R. i dr. Parazitarnye porazheniia pecheni: al'veokokkoz, echinokokkoz. *Elektronnyi nauch.-prakt. zhurn.* 2016. URL: <http://jecs.ru/view/441.html> [in Russian]
5. Каримов Ш.И., Кротов Н.Ф., Ким В.Л., Беркинов У.Б. Проблемы и перспективы хирургического лечения больных эхинококкозом печени и легких. *Ann. хирургической гепатологии*. 2008; 13 (1): 56–60. / Karimov Sh.I., Krotov N.F., Kim V.L., Berkinov U.B. Problemy i perspektivy khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh echinokokkozom pecheni i legkikh. *Ann. khirurgicheskoi gepatologii*. 2008; 13 (1): 56–60. [in Russian]
6. Бессонов А.С. Цистный эхинококкоз и гидатидоз. М., 2007. [in Russian]
7. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Паразитарные болезни органов пищеварения. *Руководство по гастроэнтерологии*. Под ред. Ф.Ф.Комарова, С.И.Рапопорта. М., 2010; с. 657–92. / Bronshtein A.M., Malyshev N.A. Parazitarnye bolezni organov pishchevareniia. *Rukovodstvo po gastroenterologii*. Pod red. F.F.Komarova, S.I.Rapoporta. M., 2010; s. 657–92. [in Russian]
8. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С. Эхинококкоз: стратегия и тактика. *Вестн. хирургической гастроэнтерологии*. 2013; 4: 5–9. / Chernousov A.F., Musaev G.Kh., Fat'yanova A.S. Echinokokkoz: strategii i taktika. *Vestn. khirurgicheskoi gastroenterologii*. 2013; 4: 5–9. [in Russian]
9. Петровский Б.В., Милонов О.Б., Дееничин П.Г. Хирургия эхинококкоза. М.: Медицина, 1985; с. 81–97. / Petrovskii B.V., Milonov O.B., Deenichin P.G. *Khirurgiia echinokokkoza*. M.: Meditsina, 1985; s. 81–97. [in Russian]
10. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: GEOTAR-Media, 2010. / Al'perovich B.I. *Khirurgiia pecheni*. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
11. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А., Кахаров М.А. и др. Эволюция методов хирургического лечения эхинококкоза печени. *Ann. хирургической гепатологии*. 2002; 7 (1): 18–22. / Kubyshkin V.A., Vishnevskii V.A., Kakharov M.A. i dr. Evoliutsiia metodov khirurgicheskogo lecheniia echinokokkoza pecheni. *Ann. khirurgicheskoi gepatologii*. 2002; 7 (1): 18–22. [in Russian]
12. Топчиашвили З.А., Попов М.В., Тепляшин З.А. Оментопексия при удалении эхинококковых кист печени. *Лазерная медицина*. 2007; 11 (1): 36–9. / Topchiashvili Z.A., Popov M.V., Tepliashin Z.A. Omentopeksiia pri udalenii echinokokkovykh kist pecheni. *Lazernaia meditsina*. 2007; 11 (1): 36–9. [in Russian]
13. Чернышев В.Н., Иванов С.А. Хирургия эхинококкоза печени. Самара, 2005. / Chernyshev V.N., Ivanov S.A. *Khirurgiia echinokokkoza pecheni*. Samara, 2005. [in Russian]



14. Пантелеев В.С., Заварухин В.А., Мамоян И.Н. и др. Фотодинамическое лечение «Фотодитазином» в сочетании с углекислотным лазером осложненного эхинококкоза печени. Мед. вестн. Башкортостана. 2009; 4 (4): 32–4. / Panteleev V.S., Zavarukhin V.A., Mamoyan I.N. i dr. Fotodinamicheskoe lechenie «Fotoditazinom» v sochetanii s uglekislotnym lazerom oslozhnennogo ekhino kokkozа pecheni. Med. vestn. Bashkortostana. 2009; 4 (4): 32–4. [in Russian]
15. Черкасов М.Ф., Грошили В.С., Бурцев Д.В. и др. Оценка эффективности эндохирургического лечения непаразитарных кист и доброкачественных новообразований печени. Соврем. пробл. науки и образования. 2015; 1. URL: <http://www.science-education.ru/121-17189> / Cherkasov M.F., Groshilin V.S., Burtsev D.V. i dr. Otsenka effektivnosti endokhirurgicheskogo lecheniia neparazitarnykh kist i dobrokachestvennykh novoobrazovaniy pecheni. Sovrem. probl. nauki i obrazovaniia. 2015; 1. URL: <http://www.science-education.ru/121-17189> [in Russian]
16. Лотов А.Н., Черная Н.Р., Бугаев С.А. и др. Сберегающая хирургия при эхинококкозе печени. Анн. хирургической гепатологии. 2011; 16 (4): 11–8. / Lotov A.N., Chernaya N.R., Bugaev S.A. i dr. Sberegaiushchaia khirurgiia pri ekhino kokkozе pecheni. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2011; 16 (4): 11–8. [in Russian]
17. Brunetti E, Kern P, Vuitton D. Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Cystic and Alveolar Echinococcosis in Humans. Acta Trop 2010; 114 (1): 1–16.
18. Вафин А.З. Классификация методов хирургического лечения эхинококкоза. Анн. хирургической гепатологии. 2000; 5 (2): 19–20. / Vafin A.Z. Klassifikatsiia metodov khirurgicheskogo lecheniia ekhino kokkozа. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2000; 5 (2): 19–20. [in Russian]
19. Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Гулмурадов Т.Г., Орлов О.Г. Первый опыт хирургического лечения эхинококкоза печени с использованием операции из мини-доступа. Вестн. уральской медицинской академической науки. 2011; 3: 65–7. / Amonov Sh.Sh., Prudkov M.I., Gul'muradov T.G., Orlov O.G. Pervyi opyt khirurgicheskogo lecheniia ekhino kokkozа pecheni s ispol'zovaniem operatsii iz mini-dostupa. Vestn. ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2011; 3: 65–7. [in Russian]
20. Falih MA. Laparoscopic versus Open Management of Hydatid Cyst of Liver. World J Laparoscop Surg 2011; 4 (1): 7–11.
21. Полуэтов В.Л., Шутов В.Ю., Никитин О.В. Хирургическое лечение эхинококкоза печени. Анн. хирургической гепатологии. 2006; 11 (2): 12–5. / Poluektov V.L., Shutov V.Iu., Nikitin O.V. Khirurgicheskoe lechenie ekhino kokkozа pecheni. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2006; 11 (2): 12–5. [in Russian]
22. Тихонов Е.В. Рентгеновская компьютерная томография в комплексной лучевой диагностике эхинококкоза различной локализации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. / Tikhonov E.V. Rentgenovskaia komp'iuternaia tomografiia v kompleksnoi luchevoi diagnostike ekhino kokkozа razlichnoi lokalizatsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. [in Russian]
23. Айтназаров М.С. Резекция печени при диафрагмальной локализации паразитарных кист. Вестн. Кыргызско-Российского славянского университета. 2015; 15 (7): 13–5. / Aitnazarov M.S. Rezektsiia pecheni pri diafragmal'noi lokalizatsii parazitarnykh kist. Vestn. Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavianskogo universiteta. 2015; 15 (7): 13–5. [in Russian]
24. Альперович Б.И., Сорокин Р.В., Толкаева М.В., Будков С.Р. Хирургическое лечение рецидивного эхинококкоза печени. Анн. хирургической гепатологии. 2006; 11 (1): 7–10. / Al'perovich B.I., Sorokin R.V., Tolkaeva M.V., Budkov S.R. Khirurgicheskoe lechenie retsidivnogo ekhino kokkozа pecheni. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2006; 11 (1): 7–10. [in Russian]
25. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени: Руководство для хирургов. М., 2003; с. 86–90. / Vishnevskii V.A., Kubyshekin V.A., Chzhao A.V., Ikrarov R.Z. Operatsii na pecheni: Rukovodstvo dlia khirurgov. M., 2003; s. 86–90. [in Russian]
26. Михин И.В., Косивцов О.А., Пономарев С.В. Гигантская эхинококковая киста левой доли печени у пациентки, ранее перенесшей эхинококкэктомию левого легкого. Волгоградский науч.-мед. журн. 2014; 3: 52–6. / Mikhin I.V., Kosivtsov O.A., Ponomarev S.V. Gigantskaia ekhino kokkovaia kista levei doli pecheni u patsientki, ranee perenesshei ekhino kokkektomiiu levego legkogo. Volgogradskii nauch.-med. zhurn. 2014; 3: 52–6. [in Russian]
27. Скипенко О.Г., Паршин В.Д., Шатверян Г.А. и др. Эхинококкоз печени: современные тенденции в хирургической практике. Анн. хирургической гепатологии. 2011; 16 (4): 34–9. / Skipenko O.G., Parshin V.D., Shatverian G.A. i dr. Ekhino kokkoz pecheni: sovremennye tendentsii v khirurgicheskoi praktike. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2011; 16 (4): 34–9. [in Russian]
28. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Сало В.Н. Применение низких температур в лечении кист печени. Анн. хирургической гепатологии. 2004; 2: 70–2. / Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Salo V.N. Primenenie nizkikh temperatur v lechenii kist pecheni. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2004; 2: 70–2. [in Russian]
29. Кислицин Д.П., Хрячков В.В., Ионин В.П. и др. Современные хирургические вмешательства при эхинококкозе. В кн.: Актуальные вопросы хирургической гепатологии: тезисы докл. международного конгресса ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. Донецк, 2013; с. 26. / Kislicin D.P., Khriachkov V.V., Ionin V.P. i dr. Sovremennye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri ekhino kokkozе. V kn.: Aktual'nye voprosy khirurgicheskoi gepatologii: tezisy dokl. mezhdunarodnogo kongressa assotsiatsii khirurgov-gepatologov stran SNG. Donetsk, 2013; s. 26. [in Russian]
30. Чиган А.В. Видеоскопическая криохирurgia кист печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. / Chigan A.V. Videoendoskopicheskaiia kriokhirurgiia kist pecheni. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk, 2006. [in Russian]
31. Нартайлаков М.А. Хирургия печени и желчных путей. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007; с. 188–97. / Nartailakov M.A. Khirurgiia pecheni i zhelchnykh putei. Rostov-na-Donu: Feniks, 2007; s. 188–97. [in Russian]
32. Прудков М.И., Амонов Ш.Ш., Орлов О.Г. Операции из мини-доступа в хирургическом лечении эхинококкоза печени. Анн. хирургической гепатологии. 2011; 16 (4): 40–5. / Prudkov M.I., Amonov Sh.Sh., Orlov O.G. Operatsii iz mini-dostupa v khirurgicheskome lechenii ekhino kokkozа pecheni. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2011; 16 (4): 40–5. [in Russian]
33. Aydin U, Yazici P, Onen Z et al. The optimal treatment of hydatid cyst of the liver: radical surgery with a significant reduced risk of recurrence. Turk J Gastroenterol 2008; 19 (1): 33–9.
34. Eckert J. Predictive values and quality control of techniques for the diagnosis of Echinococcus multilocularis in definitive hosts. Acta Trop 2003; 85 (2): 157–63.
35. Мукантаев Т.Е. Антипаразитарные свойства сколецидных растворов, используемых при прорыве эхинококковой кисты в брюшную полость. Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2015; 1–2: 69–74. / Mukantaev T.E. Antiparazitarnye svoystva skoletsidnykh rastvorov, ispol'zuemykh pri pryryve ekhino kokkovoii kisty v briushnuui polost'. Vestn. khirurgicheskoi gastroenterologii. 2015; 1–2: 69–74. [in Russian]
36. Алиханов Р.Б., Емельянов С.И., Хамидов М.А. Лапароскопическая эхинококкэктомия: анализ ближайших и отдаленных результатов. Анн. хирургической гепатологии. 2007; 12 (4): 7–10. / Alikhanov R.B., Emel'ianov S.I., Khamidov M.A. Laparoskopicheskaiia ekhino kokkektomiia: analiz blizhaishikh i otdalennykh rezul'tatov. Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2007; 12 (4): 7–10. [in Russian]
37. Резолюция XXII Международного конгресса Ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии». Анн. хирургической гепатологии. 2015; 20 (4): 128–31. / Rezoliutsiia XXII Mezhdunarodnogo kongressa Assotsiatsii gepatobiliarnykh khirurgov stran SNG «Aktual'nye problemy gepatobiliarnoi khirurgii». Ann. khirurgicheskoi gepatologii. 2015; 20 (4): 128–31. [in Russian]
38. Емельянов С.И., Хамидов М.А., Феденко В.В., Панфилов С.А. Принцип паразитарности при лапароскопической эхинококкэктомии печени. Эндоскопическая хирургия. 2000; 4: 26–9. / Emel'ianov S.I., Khamidov M.A., Fedenko V.V., Panfilov S.A. Printsip parazitarnosti pri laparoskopicheskoi ekhino kokkektomii pecheni. Endoskopicheskaiia khirurgiia. 2000; 4: 26–9. [in Russian]
39. Кашеваров С.Б., Мусаев Г.Х., Харнас С.С., Лотов А.Н. Способ хирургического лечения эхинококкоза печени. Патент России №2195192. 2002. Бюл. №36. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/219/2195192.html> / Kashevarov S.B., Musaev G.Kh., Kharnas S.S., Lotov A.N. Sposob khirurgicheskogo lecheniia ekhino kokkozа pecheni. Patent Rossii №2195192. 2002. Biul. №36. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/219/2195192.html> [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Черкасов Михаил Федорович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО РосГМУ. E-mail: [cherkasovm@aaanet.ru](mailto:cherkasovm@aaanet.ru)

**Меликова Сабина Гаджиевна** – аспирант каф. хирургических болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО РосГМУ. E-mail: [sarbonka@bk.ru](mailto:sarbonka@bk.ru)

**Старцев Юрий Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО РосГМУ. E-mail: [starcewv111@mail.ru](mailto:starcewv111@mail.ru)

**Черкасов Денис Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО РосГМУ. E-mail: [doctor1012@rambler.ru](mailto:doctor1012@rambler.ru)



# Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника

Л.Н.Костюченко<sup>✉</sup>, Т.Н.Кузьмина, О.А.Смирнова, С.Ю.Сильвестрова

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

Известны изменения кишечной микрофлоры при синдроме короткой тонкой кишки и постколорезекционном синдроме. Однако при сочетании обширной резекции тонкой и толстой кишки сведения получены впервые. Показано, что состояние кишечной микрофлоры является одним из обязательных компонентов диагностики нутриционного статуса при сочетанных тонко-толстокишечных резекциях. Определение активности ее разных представителей позволяет выбрать оптимальную программу энтеральной нутриционной коррекции.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, нутриционная коррекция, обширная сочетанная тонко-толстокишечная резекция.

<sup>✉</sup>aprilbird2@yandex.ru

**Для цитирования:** Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Сильвестрова С.Ю. Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 101–104.

## Effects of metabolic activity of the intestinal microflora on the nutritional status of patients with combined bowel resection

L.N.Kostyuchenko<sup>✉</sup>, T.N.Kuzmina, O.A.Smirnova, S.Yu.Silvestrova

Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

There are changes in the intestinal microflora of the syndrome of a short small intestine and postcolectomy syndrome. However, information obtained for the first time with a combination of extensive resection of the small intestine and colon. It is shown that the condition of the intestinal microbiota is one of the essential components of diagnosis of nutritional status in combined bowel and colonic resections. Determination of the activity of its various representatives of the program allows you to select the optimal enteral nutritional correction.

**Key words:** intestinal microbiota, nutritional correction, combined bowel and colonic resection.

<sup>✉</sup>aprilbird2@yandex.ru

**For citation:** Kostyuchenko L.N., Kuzmina T.N., Smirnova O.A., Silvestrova S.Yu. Effects of metabolic activity of the intestinal microflora on the nutritional status of patients with combined bowel resection. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 101–104.

Резекция кишечника, особенно его илеоцекальной зоны, приводит к изменению взаимоотношений между тонко- и толстокишечной микробиотой, так как данная зона является «механизмом», предотвращающим обратное поступление толстокишечного содержимого в тонкую кишку. В результате развивается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, приводящий к избирательному повышению проницаемости мембран энтероцитов для воды, ионов хлора и натрия в просвет кишки с одновременным торможением абсорбции ионов натрия (А.И.Парфенов, 2009), мальабсорбции жиров, желчных кислот (J.Nightingale, 2001; E.Qugley, R.Quera, 2006; А.И.Парфенов, 2009) [1, 2], развитию мальнутриции. Под сочетанной резекцией кишечника в соответствии с известной классификацией (цит. по: Л.Н.Костюченко, 2013) [3] мы понимаем тонко-толстокишечные оперативные вмешательства.

По данным разных авторов, СИБР при разных заболеваниях, в том числе последствиях хирургических вмешательств, развивается в 40–99% (А.И.Парфенов, И.Н.Ручкина, Г.А.Осипов и соавт., 2007; И.В.Маев, А.А.Самсонов, 2008) [4, 5]. Диагностировать данное состояние достаточно сложно. Клиническая картина ИБР на фоне последствий обширной резекции кишечника (диарея, вздутие живота, метеоризм, синдром мальабсорбции) сопровождается нарушением всасывания углеводов (за счет сочетания деградации углеводов бактериями и потери дисахаридазной деятельности ворсинок, расположенных в поврежденной слизистой оболочке – СО энтероцитов). Несмотря на то что посев флоры остается «золотым стандартом» для верификации бактериальной инфекции, для диагностики СИБР исследование культуры микроорганизмов не является «золотым стандартом» (М.Д.Ардатская, 2009) [6]. Этот метод позволяет идентифицировать лишь 10–40% микроорганизмов от всего бактериального сообщества (Р.Ескбург и соавт., 2005) [7], а в условиях ИБР себя не совсем оправдывает (М.Д.Ардатская, 2009) [6]. Развитие СИБР при разных нозологиях описано в ряде фундаментальных исследований (М.Ш.Хубутя,

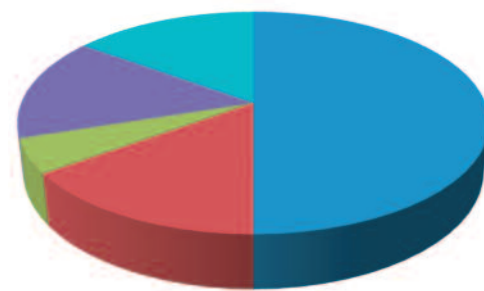
А.И.Салтанов; Т.С.Попова, 2014) [8], где подчеркивается роль развития данного синдрома в дискоординации нутриционного статуса больных. В то же время на фоне обширной тонко-толстокишечной резекции, когда сочетаются два механизма развития СИБР (со стороны тонкой кишки за счет нарушения контроля роста эпителия СО и толстой кишки – за счет конкуренции микрофлоры за питательные вещества), вопрос о взаимосвязи микрофлоры кишечника и нутриционного статуса (механизмов развития этого феномена) продолжает дискутироваться.

**Цель исследования** – уточнить влияние метаболической активности микрофлоры кишечника на нутриционный статус пациентов с последствиями сочетанной резекции кишечника.

### Материалы и методы

В ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы наблюдались 20 пациентов (с 2004 по 2015 г.): 10 мужчин в воз-

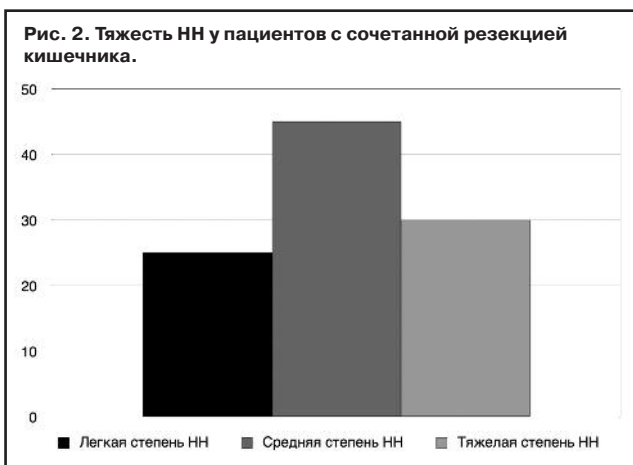
Рис. 1. Основные причины сочетанной резекции кишечника.



- Мезентериальный тромбоз
- Спаечная кишечная непроходимость
- Постлучевой энтерит с перфорацией
- Болезнь Крона кишечника
- Травма живота

**Таблица 1. Оценка нутриционного статуса по параметрам АВД**

- 1) степень дизгидрии, биоимпедансная оценка состава тела
- 2) волемические нарушения и кислотно-основное состояние
- 3) степень выраженности электролитных нарушений
- 4) дефициты количества циркулирующего белка (КЦБ), количества циркулирующего гемоглобина (КЦГ), альбумина
- 5) оценка трофологического статуса по антропометрическим параметрам
- 6) потребности организма в пластическом и энергонесущих компонентах (лучше измерение с помощью метабографов)
- 7) определение состояния органов, лимитирующих возможность усвоения вводимых корректирующих сред, и метаболомный анализ (M.Engelen, 2000):
  - степень кишечной недостаточности, в том числе оценка экосистемы кишечника (микробиоты);
  - состояние белково-синтетической функции печени;
  - несостоятельность поджелудочной железы и билиарной системы;
  - выделительная функция почек;
  - возможность сердечно-сосудистого русла;
  - возможность иммунной системы, использование омического подхода;
- 8) уточнение функционального резерва органов, лимитирующих усвоение нутриентов
- 9) прогноз нутриционного риска, хирургических и метаболических осложнений



расте 60,9±13,9 года и 10 женщин в возрасте 52,1±13,5 года, перенесших сочетанную резекцию кишечника (удалены сегмент тонкой кишки и правая половина толстой, в том числе илеоцекальный переход), срок после операции составил от 1 мес до 2 лет. Основными причинами операций у наблюдавшихся больных были (рис. 1) мезентериальный тромбоз с некрозом кишечника (в 50% случаев), в минимальном количестве (5% наблюдений) – перфорация кишки на фоне постлучевого энтерита, остальные 45% представлены спаечной кишечной непроходимостью, болезнью Крона, травмами живота (отрыв сосудов брыжейки, дуги Риолана после автотравмы).

Активность микрофлоры кишечника оценивали по концентрации и профилю короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в копрофильtrate методом газожидкостного хроматографического анализа на хроматографе «Кристалл 2000 М». Для оценки нутриционного статуса использовали известные критерии алиментационно-волемического диагноза – АВД (табл. 1).

**Результаты и обсуждение**

При исследовании микробиоты выявлено, что вне зависимости от объема резекции, сроков, прошедших с момента операций (табл. 2), у больных с последствиями сочетанной резекции кишечника проявляются два типа изменений в концентрации и спектре КЦЖК.

При анализе концентрации и профиля КЦЖК в копрофильtrate (см. табл. 2) оказалось, что тип А характеризовался повышенным содержанием всех КЦЖК, кроме уксусной кислоты (С2), который соответствовал нормальным значениям, общий уровень всех КЦЖК был достаточно высок (достоверно выше, чем при типе С). Анаэробный индекс (АИ) был достоверно выше при типе А, чем при типе С. Пропионовая кислота (С3) достоверно выше при типе А по сравнению с типом С. Масляная кислота (С4) – наиболее важный метаболит для колоноцитов – достоверно снижена при типе С, в сравнении с типом А. Наблюдается достоверное снижение изомасляной (iC4) и изовалериановой (iC5), изокапроновой (iC6), капроновой кислот (С6) при типе С, в сравнении с типом А.

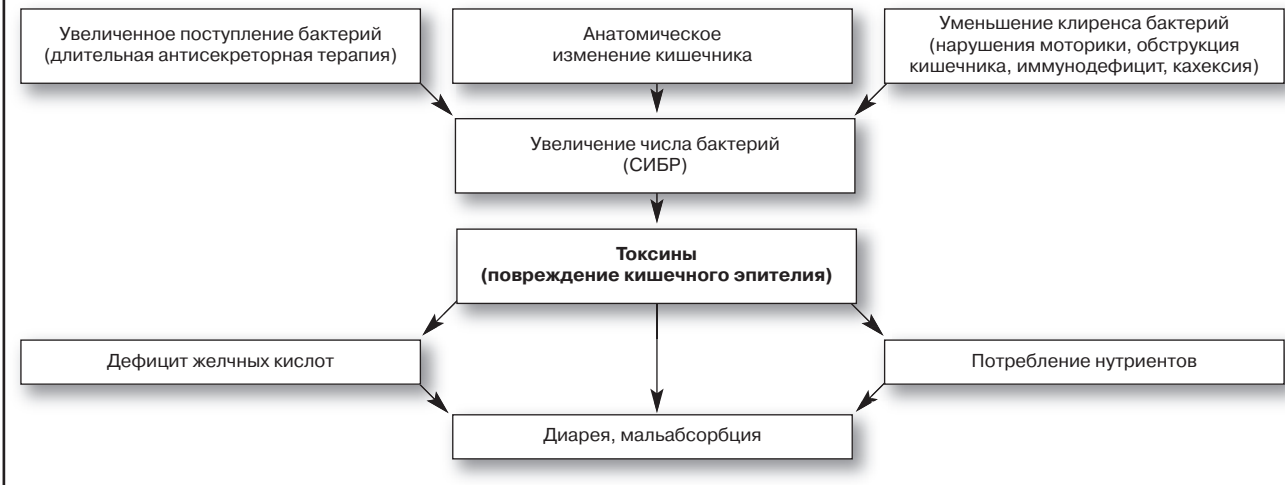
Таким образом, тип А характеризуется незначительным превышением общего уровня КЦЖК в основном за счет всех КЦЖК (менее выражено за счет уксусной кислоты – С2), что объясняется СИБР с повышенной метаболической активностью условно-патогенной микрофлоры, данное состояние требует применения антибактериальных препаратов и наблюдается у 30,0% пациентов. Ситуация при типе С требует курсового приема эубиотиков (Бифидумбактерин, Бифилиз, Биовестин, Лактобактерин, Ацилакт, Аципол, Колибактерин, Бификол, Бифиформ) с последующим контролем КЦЖК-копрофильtrate в сопоставлении с клиническими проявлениями.

**Таблица 2. Содержание КЦЖК в копрофильtrate у пациентов с разными последствиями сочетанной резекции кишки (M±m)**

Метаболиты	Норма	Тип А (n=6)	Тип С (n=14)
Общий уровень, мг/г	10,63	13,3±2,96	3,68±0,42*
АИ	0,754	1,72±0,53	0,63±0,091**
С2	5,8	5,8±1,7	2,2±0,25***
С3	1,47	2,6±1,2	0,7±0,12****
С4	1,77	2,7±0,8	0,29±0,05*
iC4	0,24	0,35±0,09	0,08±0,02*
iC5	0,41	0,55±0,12	0,14±0,03*
С5	0,33	0,99±0,32	0,07±0,03*
iC6	0,002	0,016±0,007	0,006±0,001*****
С6	0,14	0,09±0,04	0,02±0,005*****

\* $p=0,000$ ; \*\* $p=0,008$ ; \*\*\* $p=0,005$ ; \*\*\*\* $p=0,025$ ; \*\*\*\*\* $p=0,046$ ; \*\*\*\*\* $p=0,016$ .

Рис. 4. Схема патогенеза диареи при СИБР.



При определении степени нутриционной недостаточности (НН) по критериям известного АВД выявлено (рис. 2), что при сочетанных резекциях наиболее часто встречается белково-энергетическая недостаточность средней степени (см. рис. 2).

При исследовании корреляций между типом изменений микрофлоры кишечника и степенью НН установлена отрицательная связь средней силы (рис. 3).

Изучив профиль и концентрацию КЦЖК в копрофильtrate у 20 пациентов, установлено, что синдром повышенного бактериального обсеменения отмечается в 30,0%. В сочетании с соответствующей клинической картиной это можно принять как показание для назначения препаратов, оказывающих «санирующий эффект», подавление активности условно-патогенных микроорганизмов.

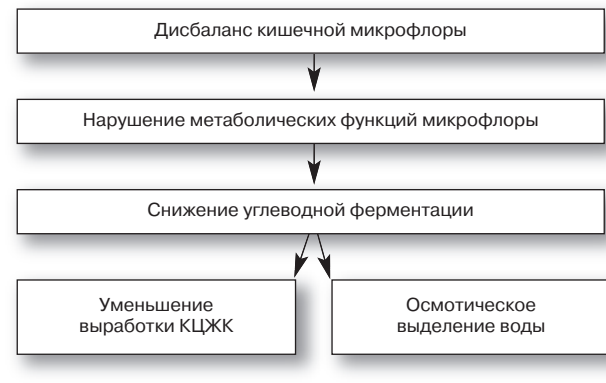
В противном случае возможно усугубление диареи и синдрома мальабсорбции (рис. 4), при котором происходит повышенное поступление бактерий, обусловленное, возможно, длительной антисекреторной терапией с изменением клиренса бактерий на фоне нарушения моторики, сдвигов в иммунной системе, развития белковой недостаточности. Токсины, выделяемые условно-патогенными микробами, повреждают эпителий тонкой кишки, усиливая нарушение всасывания и диарейный синдром, приводя к дефициту желчных кислот.

Другой тип изменений профиля и концентрации КЦЖК – это дисбаланс в микробном сообществе, при котором все основные сахаролитические группы угнетены, а протеолитические виды избирательно активизируются. Данный тип изменений наблюдается при удалении илеоцекальной области. Механизм диарейного синдрома формируется при условии сниженной выработки общего количества КЦЖК (рис. 5).

Помимо этого, учитывая известный факт о сопряженности всасывания КЦЖК и воды кишечными эпителиоцитами (В.Н.Бондаренко, 2007) [9], у пациентов с пониженным содержанием КЦЖК развитие диарейного синдрома связано с собственно нарушением метаболической активности кишечной микрофлоры, подтверждаемым дисбалансом в самом концентрационном профиле КЦЖК (проявляется функциональная «слабость» кишечной микрофлоры).

Механизм действия микрофлоры в тонком и толстом кишечнике при этом может быть объяснен следующими фактами. Микрофлора тонкой кишки представлена в основном грамположительными микроорганизмами (стрептококками, лактобациллами), плотно ассоциируемые со слизистой оболочкой, и даже при профузной диарее не может вымываться, играя значительную роль в

Рис. 5. Схема патогенеза диареи, не связанной с повышенным обсеменением тонкой кишки.



контроле роста эпителия слизистой оболочки (А.И.Хавкин, 2006; А.И.Парфенов, 2009; E.de Castro Furtado и соавт., 2013) [10, 11].

Микрофлора толстой кишки состоит из значительно большего вида микроорганизмов, при этом количество их на несколько порядков больше и составляет  $10^{10} - 10^{12}$  КОЕ (колониеобразующие единицы), являясь тончайшей прослойкой между тканями макроорганизма и внешней средой, способствующей защите от патогенных бактерий и вирусов (Р.Еckburg и соавт., 2005; А.И.Хавкин, 2006; М.Д.Ардатская и соавт., 2013) [7, 10, 12]; механизм этого явления заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, выработке ингибирующих рост патогенов субстанций. Эти механизмы в условиях сочетанной резекции кишечника приводят к снижению питательного статуса.

Таким образом, состояние кишечной микробиоты оказывает прямое воздействие на функциональную активность СО кишечника, некоторые метаболиты, образующиеся в результате ее жизнедеятельности, могут влиять и системно на обменные процессы, иммунные реакции в организме человека. Полученные данные позволили также определить, что в развитии СИБР в кишечнике главную роль в 30% случаев данного синдрома играют отсутствие баугиниевой заслонки, илеоцекальной зоны и правой половины толстой кишки. Не следует забывать и о механизме диарейного синдрома, связанного с дефицитом КЦЖК, который наблюдается у большинства пациентов.

## Выводы

1. Состояние кишечной микробиоты является одним из обязательных компонентов диагностики нутриционно-

го статуса при сочетанных тонко-толстокишечных резекциях.

2. Изучение метаболической активности кишечной микробиоты в условиях измененной анатомии кишечника после его резекции помогает избежать необоснованного приема антимикробных и антибактериальных препаратов и контролировать эффективность использования эубиотиков в лечении диарейного синдрома.

### Литература/References

1. Nightingale JMD. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 741–51.
2. Qugley EMM, Quera R. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics. *J Gastroenterol* 2006; 130: 78–90.
3. Костюченко Л.Н. Нутрициология в гастроэнтерологии. М., 2013. / Kostyuchenko L.N. Nutritsiologiya v gastroenterologii. M., 2013. [in Russian]
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. и др. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. *Трудный пациент*. 2007; 5: 44–9. / Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. i dr. Disbakterioz kishchnika: voprosy biologicheskoi terapii. *Trudnyi patsient*. 2007; 5: 44–9. [in Russian]
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Consilium medicum*. 2008; 10 (7): 44–50. / Maev I.V., Samsonov A.A. Terapevticheskaya taktika pri sindrome izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoj kishke. *Consilium medicum*. 2008; 10 (7): 44–50. [in Russian]
6. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009; 6: 84–96. / Ardatskaia M.D. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta i narushenie protsessov pishchevarenia i vsasyvaniia: patogeneticheskaya nutritsiionnaya terapiia. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2009; 6: 84–96. [in Russian]
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635–8.
8. Хубутия М.Ш., Салтанов А.И., Попова Т.С. Национальное руководство по парентеральному и энтеральному питанию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Khubutiia M.Sh., Saltanov A.I., Popova T.S. Natsional'noe rukovodstvo po parenteral'nomu i enteral'nomu pitaniyu. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
9. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Disbakterioz kishchnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoianie problemy. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
10. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. / Khavkin A.I. Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta. M.: Fond sotsial'noi pediatrii, 2006. [in Russian]
11. De Castro Furtado E, Marchini JS, Kobori da Fonsesa C et al. Cyclic parenteral nutrition does not change the intestinal microbiota in patients with short bowel syndrome. *Acta Cirurgica Brasileira* 2013; 28 (1): 26–31.
12. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2013; 2: 51–8. / Ardatskaia M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Novye vozmozhnosti diagnostiki i korreksii mikroekologicheskikh narushenii kishchnika. *Sonsilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2013; 2: 51–8. [in Russian]

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Костюченко Людмила Николаевна** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ. E-mail: aprilbird2@yandex.ru

**Кузьмина Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ

**Смирнова Ольга Андреевна** – мл. науч. сотр. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ

**Сильвестрова Светлана Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ









