

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

20 (395) 2019



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 3

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ХОФИТОЛ®

Природная сила артишока,
проверенная наукой



Месячный курс терапии
способствует 100%
элиминации билиарного
сладжа I, II типов¹



Хофитол® таблетки – РУ: П N013320/01
Хофитол® раствор – РУ: П N013320/02

1. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурыгина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. РЖГН, №4. 2007. С. 68-72.

Информация для специалистов здравоохранения.

СДЕЛАНО ВО
ФРАНЦИИ

www.chophytol.ru ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»
127051 Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27
Тел: +7 (495) 664-83-03; e-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

 **MAYOLY
SPINDLER**
LABORATOIRES

Практическая гастроэнтерология. Том 3

Медицинский алфавит №20 (395) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брыко Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скормец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
журнала «Практическая гастроэнтерология»
Е.П. Гершман, medalfavit1@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 30 сентября 2019 года.

Содержание

- 5 **Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии?**
Н.А. Хохлачева, Н.Н. Глазырина
- 11 **Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите**
Н.Б. Губергриц, Е.А. Крылова, Ю.А. Гайдар, А.А. Бурка
- 16 **Современная терапия для полиморбидного пациента**
Симпозиум «Палитра современной терапии для полиморбидного пациента»
- 24 **Современная парадигма функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: фокус внимания на функциональную диспепсию, дисфункцию сфинктера Одди и синдром раздраженного кишечника**
Ю.П. Успенский, А.А. Гнутов, Ю.А. Фоминых, О.С. Мирзоев
- 30 **Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии**
М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова
- 37 **Неалкогольная жировая болезнь печени — драматическое последствие ожирения**
В.А. Ахмедов
- 41 **Аммонийный тест в диагностике *Helicobacter pylori*: анализ эффективности**
Ю.П. Успенский, Н.В. Барышников
- 46 **Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом**
Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Ю.П. Успенский, З.Х. Гулунов, Я.В. Соусова
- 51 **Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы**
Е.С. Сирчак, С.М. Опаленик
- 54 **Сравнительная оценка эффективности монотерапии пинаверия бромидом и комбинированной терапии пинаверия бромидом с итлоприда гидрохлоридом у пациентов с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором и постпрадиального дистресс-синдрома**
О.В. Крапивная, С.А. Алексеенко
- 58 **Подписка**

Contents

- 5 **Cholelithiasis: chances to avoid cholecystectomy**
N. A. Khokhlachyova, N. N. Glazyrina
- 11 **Features of pathogenesis, progression and structure of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis**
N. B. Gubergrits, E. A. Krylova, Y. A. Gaidar, A. A. Burka
- 24 **Modern paradigm of functional diseases of gastrointestinal tract: focus on functional dyspepsia, sphincter of Oddi dysfunction and irritable bowel syndrome**
Yu. P. Uspenskiy, A. A. Gnutov, Yu. A. Fominykh, O. S. Mirzoev
- 30 **Non-viral liver diseases: pathogenetic approaches to therapy**
M. A. Osadchuk, E. D. Mironova
- 37 **Nonalcoholic fatty liver diseases as dramatic consequence of obesity**
V. A. Akhmedov
- 41 **Ammonium breath test in diagnostics of *Helicobacter pylori* infection: analysis of efficacy**
Y. P. Uspenskiy, N. V. Baryshnikova
- 46 **Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome**
Yu. A. Fominykh, I. A. Gorbachyova, Yu. P. Uspenskiy, Z. Kh. Gulunov, Ya. V. Sousova
- 51 **Clinical efficacy of complex therapy in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis using ursodeoxycholic acid and high doses of substitute therapy with pancreatic enzymes**
E. S. Sirchak, S. M. Opalenyk
- 54 **Comparative evaluation of efficacy of Pinaverium monotherapy and combination therapy of Pinaverium with itopride hydrochloride in patients with cross irritable bowel syndrome with constipation and postprandial distress syndrome**
O. V. Krapivnaya, S. A. Alekseenko
- 58 **Subscription**



Редакционный совет

Главный редактор

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ДВГМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (г. Москва), д.м.н. зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н. проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БОУ ВО «НГУ», вед. научный сотрудник, рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремينا Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н. проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н. проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов

Левченко Светлана Владимировна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Омской области зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО», заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, академик Российской академии медико-технических наук, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России

Орешко Людмила Саварбековна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, руководитель департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Республики Татарстан, председатель Общества гастроэнтерологов РТ, заслуженный деятель науки РТ, академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА»

Скворцов Всеволод Владимирович (г. Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в целях унификации ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. Сер. «Практическая гастроэнтерология» — 2019. — Т. 1. № 3 (312). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии?

Н. А. Хохлачева, д.м.н., доцент, проф.

Н. Н. Глазырина, аспирант

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Cholelithiasis: chances to avoid cholecystectomy

N. A. Khokhlachyova, N. N. Glazyrina

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia



Н. А. Хохлачева



Н. Н. Глазырина

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности растительного препарата Хофитол® (экстракт листьев артишока) компании «Майоли Спиндлер» (Франция) в лечении пациентов с I стадией ЖКБ. Проведено комплексное исследование физико-химических свойств желчи, липидного спектра крови и функционального состояния билиарной системы у 210 пациентов с I стадией ЖКБ. В зависимости от проводимой терапии выделены три группы. Наблюдающиеся по окончании курса лечения снижение литогенности желчи, нормализация липидного обмена и моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта оказались более выраженными в группе пациентов, получавших Хофитол®, по сравнению с пациентами, получавшими препарат урсодезоксихолевой кислоты либо комбинацию желчегонных, спазмолитических и ферментных препаратов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, экстракт листьев артишока, Хофитол®.

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of herbal preparation Chophytol® (artichokes leaf extract) of Mayoly-Spindler Co. (France) in the treatment of patients with cholelithiasis stage I. A comprehensive study of the physicochemical properties of bile, blood lipid spectrum and the functional state of the biliary system in 210 patients with I stage of cholelithiasis. Depending on the therapy, there were 3 groups. The decrease in the lithogenicity of bile observed at the end of the course of treatment, the normalization of lipid metabolism and the motor-evacuation function of the biliary tract were more pronounced in the group of patients treated with Chophytol® compared with the group of patients receiving ursodeoxycholic acid only or a combination of choleric, antispasmodic and enzyme preparations.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, artichoke leaf extract, Chophytol®.

Введение

Согласно статистическим данным, заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) удваивается каждое десятилетие [1, 2]. В России ЖКБ по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в зависимости от региона проживания [3, 4]. Основным методом лечения ЖКБ был и остается хирургический — холецистэктомия, уступающая в общехирургической практике место лишь грыжесечению и аппендэктомии [5, 6, 7]. Между тем удаление желчного пузыря (ЖП) лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом в лечении [8, 9, 10]. При этом высока вероятность развития постхолецистэктомического синдрома, проявлениями которого, в частно-

сти, являются холангиолитиаз и холедохолитиаз, развивающиеся у 30% пациентов и становящиеся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [6].

Целенаправленное лечение ЖКБ на докаменной стадии может дать существенные результаты в профилактике холелитиаза, значительно уменьшить число оперативных вмешательств. Медико-экономический анализ показывает, что терапия на предкаменной стадии не только более эффективна, но и экономически обоснована [11, 12, 13].

Цель: оценить эффективность растительного препарата на основе экстракта листьев артишока (Хофитол®) в лечении пациентов с I стадией ЖКБ.

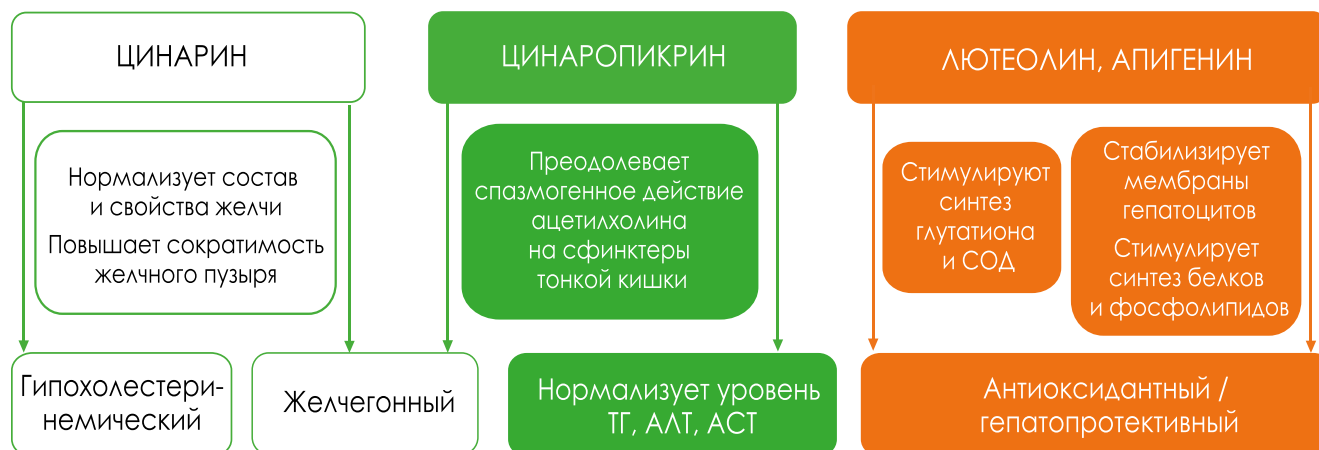
Материал и методы исследования

Обследовано 210 пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ (клас-

сификация ЦНИИГ, 2001 год) [14], развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени на стадии стеатогепатоза). На момент обследования пациенты находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении БУЗ УР «ГКБ № 8» Минздрава Удмуртии.

Медиана возраста больных — 48 (32–65) лет, среди них 69 мужчин и 85 женщин. Критериями включения в исследование были возраст 20–65 лет, наличие билиарного сладжа (БС) по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря (ЖП), наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия (приказ № 390н Минздрава РФ от 23.04.2012). Критериями исключения — возраст

Биологические эффекты экстракта артишока [21]



менее 20 и более 65 лет, психические расстройства, беременность и лактация, гиперчувствительность к исследуемым препаратам. Данное исследование было разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ИГМА».

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, использованы результаты УЗИ ЖП на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим определением физико-коллоидных и биохимических свойств желчи. В порциях В и С желчи определялась [15] суммарная концентрация желчных кислот (ЖКж) и холестерина (ХСж). Проведено вычисление холато-холестеринового коэффициента (ХХК), являющегося индексом литогенности желчи. Исследование поверхностного натяжения желчи (ПНж) и вязкости желчи (ВЗж) проводилось по модифицированной методике, разработанной для слюны [16]. Удельный вес желчи (УВж) определяли с помощью ареометра для урины АУ (Украина). Кислотность желчи (рНж) исследовали с применением зонда с сурьмяным и хлорсеребряным электродами.

Состояние липидного обмена оценивалось по содержанию в плазме крови общего холестерина (ХСкр) и его фракций — липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень ХСкр, ЛПВП, ТГ опре-

деляли на анализаторе FP-901(М) фирмы LabSystems (Финляндия). ЛПОНП, ЛПНП рассчитывали по формуле: $ЛПОНП = ТГ/2$, $ЛПНП = ХСкр - (ЛПОНП + ЛПВП)$. В соответствии с полученными данными определяли коэффициент атерогенности (КА) по формуле Климова: $КА = ХСкр - ЛПВП/ЛПНП$.

Для изучения функционального состояния желчевыводящей системы использованы данные динамической ультразвуковой холецистографии (ДУХГ) и динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ). Оценивали следующие параметры ДУХГ: длительность фазы сокращения ЖП (ДСЖП); степень максимального сокращения ЖП (СМСЖП) от исходного уровня; скорость опорожнения ЖП (СОЖП) по формуле $СМСЖП / ДСЖП$. ДГБСГ выполнялась на гамма-камере МВ-9200 с процессором Super Segams. При анализе гепатограмм оценивалась депонирующая функция ЖП по времени максимального накопления РФП в ЖП (T_{max} ЖП), моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря по времени полувыведения РФП из ЖП ($T_{1/2}$ ЖП) и латентному времени желчегонного завтрака (ЛВЖЗ).

Группа наблюдения I (75 пациентов) в качестве монотерапии получали растительный препарат Хофитол® («Майоли Спиндлер», Франция) на основе экстракта листьев артишока (ЭЛА) по две таблетки три раза в день. ЭЛА имеет широкий спектр клинических эффектов, обусловленных

комплексом входящих в его состав биологически активных веществ: биофлавоноидов, терпеноидов, биогенных аминов, витаминов, микроэлементов, инулина (17).

Группа наблюдения II (79 пациентов) в качестве монотерапии получала препарат урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозировке 10 мг на 1 кг массы тела.

Группу сравнения составили 56 больных, получавших лечение согласно стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения: желчегонные, спазмолитические, ферментные препараты.

Курс лечения во всех группах составил 30 дней. Полученные результаты сравнивались с данными контрольной группы, в которую вошли 50 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 60 лет.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p = 0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 компании Stat Soft (США), позволяющих оценить выборочную совокупность как соответствующую нормальному распределению. Рандомизация больных была проведена на стадии формирования групп с использованием метода простой рандомизации с помощью таблиц случайных чисел. Для определения зависимости между анализируемыми качественными признаками использовался критерий χ^2 . Данные пред-

Таблица 1
Динамика физико-химических показателей желчи на фоне терапии

Показатель		Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения I (n = 75)		Группа наблюдения II (n = 79)		Группа сравнения (n = 56)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ХСж, ммоль/л	Порция В	7,53 ± 2,14	26,52 ± 1,63*	13,79 ± 0,80**	25,94 ± 0,86*	15,92 ± 0,64**	27,01 ± 0,70	27,89 ± 0,80
	порция С	3,45 ± 0,90	15,22 ± 1,19*	8,42 ± 0,56**	16,24 ± 0,55*	10,52 ± 0,68**	17,89 ± 0,90	19,05 ± 0,90
ЖКж, ммоль/л	Порция В	53,52 ± 5,40	31,97 ± 0,78*	42,61 ± 1,26**	31,28 ± 1,01*	49,37 ± 1,11**	32,05 ± 1,0	32,93 ± 1,10
	Порция С	19,14 ± 2,70	15,64 ± 1,25*	19,75 ± 1,15**	14,55 ± 1,13*	22,65 ± 1,30**	15,89 ± 0,60	17,63 ± 0,5**
ХХК, ед.	Порция В	9,53 ± 1,10	1,4 ± 0,07*	3,14 ± 0,17**	1,31 ± 0,07*	3,38 ± 0,13**	1,81 ± 0,31	1,44 ± 0,07
	Порция С	6,37 ± 1,70	1,26 ± 0,11*	2,51 ± 0,15**	0,97 ± 0,05*	2,39 ± 0,11**	1,24 ± 0,10	1,07 ± 0,06
УВж, ед	Порция В	1019,70 ± 0,32	1045,21 ± 0,78*	1021,69 ± 0,55**	1044,65 ± 1,20	1021,59 ± 0,62**	1037,04 ± 1,02	1035,93 ± 0,92
	Порция С	1010,22 ± 0,18	1029,77 ± 1,01*	1012,56 ± 0,63**	1031,75 ± 2,87	1015,96 ± 4,48**	1021,06 ± 1,36	1058,27 ± 28,40
ВЗж, ед.	Порция В	2,74 ± 0,20	5,76 ± 0,16*	3,30 ± 0,13**	5,98 ± 0,17*	3,17 ± 0,15**	8,35 ± 0,30	8,42 ± 0,31
	Порция С	2,52 ± 0,02	6,00 ± 0,15*	3,14 ± 0,11**	6,02 ± 0,20*	3,24 ± 0,17**	8,57 ± 0,29	8,71 ± 0,31
ПНж (мкН/мл)	Порция В	22,31 ± 0,15	45,78 ± 0,66*	27,26 ± 0,69**	45,52 ± 0,69*	27,28 ± 0,54**	41,06 ± 0,73	39,83 ± 0,64
	Порция С	22,05 ± 0,14	44,89 ± 0,85*	26,59 ± 0,58**	42,49 ± 1,14*	25,43 ± 0,73**	37,11 ± 0,70	35,54 ± 0,63
рНж, ед.	Порция В	7,72 ± 0,03	10,22 ± 0,30*	7,64 ± 0,18**	10,79 ± 0,16*	8,38 ± 0,13**	9,10 ± 0,26	9,09 ± 0,25
	Порция С	7,62 ± 0,06	10,37 ± 0,33*	7,34 ± 0,14**	11,45 ± 0,27*	8,39 ± 0,20**	8,9 ± 0,25	9,01 ± 0,21

Примечание: n — число больных; * — достоверность по отношению к контролю; ** — достоверность по отношению к уровню до лечения.

Таблица 2
Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения I (n = 75)		Группа наблюдения II (n = 79)		Группа сравнения (n = 56)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ХСкр, ммоль/л	5,22 ± 0,07	5,40 ± 0,21	5,37 ± 0,06	5,52 ± 0,15	5,33 ± 0,13	6,32 ± 0,48	6,23 ± 0,41
ЛПОНП, ммоль/л	0,40 ± 0,00	0,76 ± 0,03*	0,49 ± 0,02**	0,80 ± 0,04*	0,59 ± 0,03**	0,72 ± 0,05*	0,70 ± 0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,34 ± 0,07	3,71 ± 0,21*	3,37 ± 0,14**	3,86 ± 0,15*	3,53 ± 0,13**	4,57 ± 0,48*	4,17 ± 0,33
ЛПВН, ммоль/л	1,38 ± 0,01	0,90 ± 0,02*	1,54 ± 0,03**	0,86 ± 0,01*	1,21 ± 0,03**	1,00 ± 0,01*	1,36 ± 0,32
ТГ, г/л	0,83 ± 0,02	1,89 ± 0,21*	1,08 ± 0,04**	1,74 ± 0,08*	1,52 ± 0,22**	2,08 ± 0,49*	1,79 ± 0,18
КА, ед.	2,62 ± 0,04	5,16 ± 0,30*	2,82 ± 0,12**	5,44 ± 0,25*	3,56 ± 0,19**	5,37 ± 0,43*	5,56 ± 0,43

Примечание: n — число больных; * — достоверность по отношению к контролю; ** — достоверность по отношению к уровню до лечения.

ставлены в виде средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента, разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

До лечения жалобы на боли в животе предъявляли в I группе наблюдения 73 пациентов (97%), во II группе наблюдения — 77 (98%), в группе сравнения — 53 пациента (95%). В большинстве случаев боль локализовалась в правом подреберье, была постоянной, тупой, усиливающейся при наклоне туловища, сопровождающейся чувством давления, распирания,

иногда наблюдалась иррадиация боли в спину, под правую лопатку, правое плечо. Реже боль была кратковременной, коликоподобной, возникающей после погрешности в диете. Среди симптомов билиарной диспепсии преобладали отрыжка, тошнота, горечь во рту, запоры. При объективном обследовании больные часто были повышенного питания, выявлялись обложенность языка желтым или серо-желтым налетом, отпечатки зубов по краям, определялись пальпаторная болезненность с локализацией в правом подреберье, положительные желчно-пузырные симптомы.

При УЗИ ЖП у всех обследуемых пациентов обнаружены признаки би-

лиарного сладжа (БС). Преобладающим вариантом БС (в 46%) была эхонеоднородная желчь со сгустками (замаскообразная желчь), реже встречались микролиты (в 35%), еще реже — сочетание замаскообразной желчи с микролитами (в 18%). В 37% случаев БС был выявлен на фоне деформации желчного пузыря (клювовидный, в форме бумеранга, песочных часов, рыболовного крючка, имеющий изгибы, перетяжки). Признаки холецистита в виде уплотнения и (или) утолщения стенки желчного пузыря отмечены лишь в 41% случаев (86 пациентов).

Биохимическое исследование состава желчи (табл. 1) пациентов

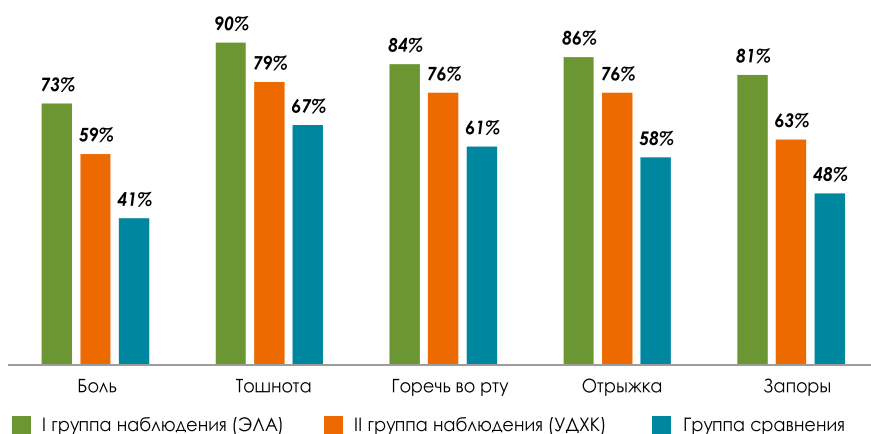


Рисунок 1. Доля пациентов с полным исчезновением симптомов.

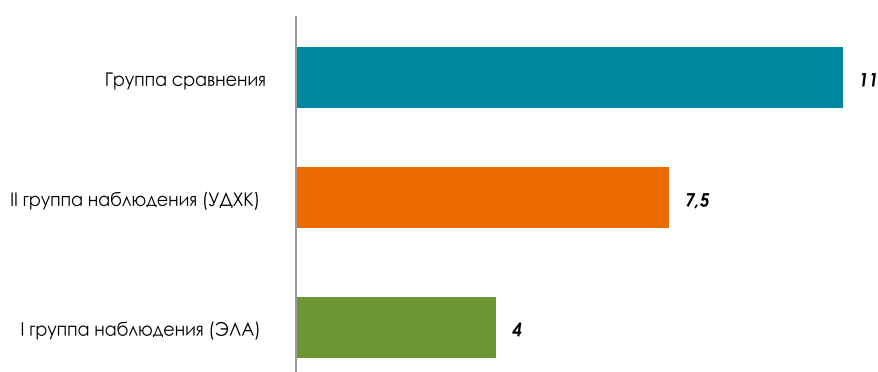


Рисунок 2. Число койко-дней.

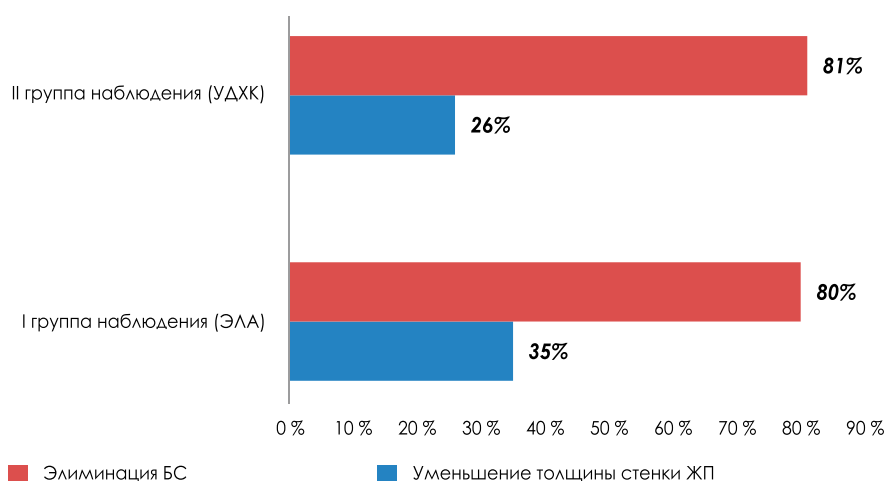


Рисунок 3. Доля пациентов с положительной динамикой УЗИ.

всех обследуемых групп выявило следующие изменения: в порциях В и С желчи уровень ХСж значительно повышен, а содержание ЖКж и ФЛж снижено. Недостаточное количество ЖКж и ФЛж, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, не может удерживать ХСж в растворенном состоянии. ХСж выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, литогенной. Высокие

литогенные свойства желчи подтверждаются резко сниженным индексом литогенности — ХХК. Сгущение желчи (табл. 1), наблюдающееся при повышении УВж, ВЗж, ПНж, повышение ее кислотности уменьшают растворимость компонентов желчи, приводят к агломерации и нуклеации, что в конечном итоге способствует желчному камнеобразованию (холелитиазу).

На перенасыщение желчи холестерином, увеличение ее литогенных свойств, безусловно, влияет состояние липидного обмена. Судя по данным табл. 2, при I стадии ЖКБ выявлены существенные изменения липидного обмена в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, но при этом уровень ХСкр практически не изменялся.

Как свидетельствуют данные табл. 3, ЖКБ развивается на фоне снижения моторно-эвакуаторной функции ЖП (увеличение $T_{1/2}$ ЖП, ЛВЖЗ и ДСЖП, уменьшение СОЖП), депонирующая функция ЖП при I стадии ЖКБ практически не изменялась, на что указывает недостоверное изменение T_{max} ЖП

По окончании курса терапии (рис. 1) отмечена положительная динамика клинических симптомов, более выраженная у пациентов, принимавших Хофитол®. Так, полное исчезновение боли в правом подреберье отмечено в I группе наблюдения в 73 % ($\chi^2 = 15,4$; $p = 0,001$), тогда как во II группе — в 59 % ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,003$), а в группе сравнения — в 41 % случаев (рис. 1); исчезла тошнота у 90,2, 79,4 и 67,3 % соответственно ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,02$; $\chi^2 = 7,6$, $p = 0,08$); уменьшилась горечь во рту у 84,8, 75,9 и 60,6 % соответственно ($\chi^2 = 9,6$, $p = 0,05$; $\chi^2 = 4,7$, $p = 0,5$); не стало отрыжки в 86,5, 76,3 и 58,4 % случаев соответственно ($\chi^2 = 14,4$, $p = 0,0005$; $\chi^2 = 10,8$, $p = 0,03$), нормализация стула наблюдалась у 80,8, 63,8 и 48,4 % пациентов соответственно ($\chi^2 = 12,3$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 11,8$, $p = 0,003$).

Болевой синдром и диспепсические явления купировались в I группе наблюдения (Хофитол®) к 3–5-му, во II группе (УДХК) — к 7–8-му, в группе сравнения — к 10–12-му дням от начала лечения (рис. 2).

При УЗИ ЖП по окончании курса терапии (рис. 3) в обеих группах наблюдения прослеживалась положительная динамика эхографической картины, выражающаяся в уменьшении толщины и плотности стенки ЖП в I группе наблюдения в 34,5 %, во II группе — в 25,6 % случаев ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,03$), в исчезновении признаков БС в 79,6 и 81,3 % случаев соответственно ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,7$).

Таблица 3
Влияние проводимой терапии на показатели многофракционного дуоденального зондирования

Нарушение	Показатели	Группа наблюдения I (n = 75)		Группа наблюдения II (n = 79)		Группа сравнения (n = 56)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гипотонус ЖП	Объем порции В, мл	114,35 ± 2,34	63,85 ± 1,12*	108,46 ± 3,30	82,50 ± 2,13*	110,26 ± 2,13	101,34 ± 1,15
Гипертонус ЖП	Объем порции В, мл	25,18 ± 3,15	48,36 ± 1,17*	27,13 ± 1,53	35,16 ± 2,26	27,34 ± 2,15	29,41 ± 2,16
Гипертонус сфинктера Одди	Время закрытого сфинктера Одди, мин.	9,15 ± 1,43	5,03 ± 2,11*	8,77 ± 1,12	6,18 ± 2,16	8,94 ± 2,26	8,07 ± 1,36
Застой в холедохе	Объем порции А1, мл	18,47 ± 2,31	10,36 ± 1,15*	18,81 ± 2,12	15,64 ± 0,4	18,65 ± 2,26	19,29 ± 2,27
Застой в печени	Объем порции С, мл	56,47 ± 3,18	31,40 ± 2,27*	53,51 ± 1,17	46,47 ± 2,08	54,47 ± 2,37	50,31 ± 2,11

Примечание: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к уровню до лечения.

Таблица 4
Динамика показателей сократительной функции ЖП на фоне терапии по данным ДУХГ и ДГБСГ

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	Группа наблюдения I (n = 75)		Группа наблюдения II (n = 79)		Группа сравнения (n = 56)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ДСЖП, мин.	45,64 ± 4,23	52,44 ± 2,16*	43,35 ± 2,26**	53,10 ± 2,43*	51,16 ± 1,31	54,28 ± 1,36	55,18 ± 2,15
СОЖП, %/мин.	1,05 ± 0,01	0,83 ± 0,02*	0,97 ± 0,01**	0,85 ± 0,04*	1,37 ± 0,71**	0,87 ± 0,06	0,97 ± 0,01
T max ЖП, мин.	43,54 ± 0,27	56,87 ± 0,70*	49,28 ± 2,55**	57,74 ± 0,73*	56,17 ± 0,48	54,39 ± 0,32	54,44 ± 0,26
T½ ЖП, мин.	72,25 ± 12,47	85,37 ± 0,67*	77,41 ± 2,16**	90,90 ± 0,77*	88,26 ± 0,75	90,44 ± 0,83	87,85 ± 0,61
ЛВЖЗ, мин.	4,85 ± 0,04	15,14 ± 0,31*	9,12 ± 0,15**	13,30 ± 0,15*	12,81 ± 0,15	14,04 ± 0,23	13,29 ± 0,16

Примечание: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к контролю; ** — достоверность по отношению к уровню до лечения.

В группе сравнения существенного изменения эхографической картины не отмечалось.

После курса лечения в обеих группах наблюдения прослеживалась однонаправленная положительная динамика физико-химических свойств желчи порций В и С (табл. 1). Со стороны химического состава наблюдалось снижение концентрации ХСж, напротив, содержание ЖКж увеличилось, соответственно наблюдалось и увеличение ХХК. Со стороны физико-коллоидных свойств желчи отмечалось снижение УВж, ВЗж и ПНж, повышение рНж. Примечательно, что Хофитол® оказался более эффективен в снижении содержания ХСж, но менее эффективен в повышении концентрации ЖКж, в итоге в обеих группах наблюдения повышение ХХК было примерно одинаковым. У больных группы сравнения в процессе лечения изменения химического состава желчи и физико-коллоидных свойств желчи были незначительными.

Динамика показателей липидного обмена (табл. 2) была однотипна в обеих группах наблюдения и выражалась в увеличении ЛПВП, уменьшении ЛПОНП и ТГ, как следствие,

наблюдалось уменьшение КА. Положительные изменения в I группе наблюдения (ЭЛА) были выражены в большей степени. У больных группы сравнения достоверных изменений не отмечено.

Гипохолестеринемические свойства ЭЛА обусловлены входящими в его состав биологически активными веществами. Цинарин в сочетании с фенолокислотами и кофеилхинными кислотами способствует снижению уровня холестерина за счет холеретического усиления элиминации и снижения его печеночного синтеза. Комплексное воздействие лютеолина, цинарина и хлорогеновой кислоты приводит к ингибированию биосинтеза холестерина, вероятно, вследствие специфического блокирования активации гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Хинная и кофеилхинная кислоты в составе ЭЛА снижают активность липогенных ферментов, что приводит к подавлению секреции ЛПОНП и ЛПНП, уменьшению уровня триглицеридов в крови и печени [17, 18].

Нормализация внутриклеточного обмена липидов в печени под влиянием ЭЛА, обладающего благодаря цинарину, фенолокислотам и кофеил-

хинным кислотам гепатопротективными свойствами, ведет к снижению уровня ХС в желчи: вследствие снижения синтеза холестерина в печени происходит уменьшение секреции его в желчь. Помимо этого, полифенольные производные цинарина, хлорогеновой и кофеилхинной кислот стимулируют секрецию желчи, нормализуют ее реологию, что способствует уменьшению ее литогенности [19].

При лечении пациентов ЭЛА наблюдается восстановление моторики ЖП и функции сфинктера Одди (табл. 3). Аналогичны результаты, полученные при проведении в динамике ДУХГ и ГБСГ (табл. 4). Об усилении моторно-эвакуаторной функции ЖП свидетельствуют снижение T½ ЖП, ЛВЖЗ, длительности фазы сокращения ЖП, увеличение степени максимального сокращения и скорости опорожнения ЖП. Помимо этого, нормализовалась депонирующая функция ЖП, на что указывает снижение Tmax ЖП. Недостоверными изменения были во II группе наблюдения, в группе сравнения какой-либо динамики со стороны показателей моторно-эвакуаторной функции ЖП не отмечено.

Восстанавливая сократительную функцию желчного пузыря, французский лекарственный препарат Хофитол® (ЭЛА) обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, тем самым усиливая энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [20]. Профилактика желчного камнеобразования достигается вследствие уменьшения застоя желчи и предотвращения кристаллизации холестерина.

Выводы

1. Комплексное исследование физико-химического состава желчи, липидного спектра крови и функционального состояния желчного пузыря позволило выявить патогенетические закономерности формирования литогенной желчи и развития холелитиаза.
2. Использование в лечении I стадии ЖКБ ЭЛА, обладающего холеретическими, холекинетическими и гепатопротективными свойствами, способствует эффективному устранению (или уменьшению) болевого и диспепсического синдромов, снижению литогенных свойств желчи и элиминации билиарного сладжа (в 79,6%).
3. Наблюдающиеся по окончании курса лечения снижение литогенности желчи, нормализация липидного обмена и моторно-эва-

куаторной функции билиарного тракта оказались более выраженными в группе пациентов, получавших стандартизированный экстракт листьев артишока (ЭЛА), по сравнению с пациентами, получавшими препарат урсодезоксихолевой кислоты либо комбинацию желчегонных, спазмолитических и ферментных препаратов.

4. Применение препарата Хофитол® (ЭЛА) в лечении пациентов с докамменной стадией ЖКБ открывает новые перспективы в профилактике желчного камнеобразования.
5. Хофитол® (ЭЛА) улучшал симптоматику I стадии ЖКБ при курсовом приеме двух таблеток три раза в день в течение 30 дней, что соответствует упаковке № 180.

Список литературы

1. Вахрушев, Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архив внутренней медицины. 2016; 3: 30–35.
2. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Глазырина Н. Н., Быстрова А. В. Диспансерное наблюдение пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск, 2019: 142.
3. Григорьева И. Н., Малютин С. К., Воевода М. И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 64–68.
4. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с.
5. Лазебник Л. Б., Ильченко А. А. Насколько реально и эффективно первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3–6.
6. Селезнева Э. Я., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. Российский медицинский журнал. 2015; 23 (13): 730–737.
7. Быстровская Е. В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. Медицинский совет. 2012; 2: 83–87.
8. Kimura T., Yonekura T., Yamauchi K. Laparoscopic treatment of gallbladder volvulus: a pediatric case report and literature review. Journal Of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques. 2008; 18 (2): 330–334.
9. Шкляев А. Е., Малахова И. Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ удмуртской республики: анализ за 2005–2010 годы. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012; 1: 33–36.
10. Иванченкова Р. А., Егоров А. В., Леонович А. Е. и др. Инновации в диагностике и лечении желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 66–73.
11. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ткаченко Е. И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Москва, 2013; 35 с.
12. Лазебник Л. Б., Ильченко А. А. Насколько реально и эффективно первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3–6.
13. Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В., Вахрушев Я. М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15–20.
14. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002; 1: 131.
15. Мирошник В. П., Громашевская Л. П., Касаткина М. Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978; 3: 149–153.
16. Рединова, Т. Л. Карлес зубов. — Ижевск, 2009. — 96 с.
17. Хавкин А. И., Волинец Г. В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом хофитол. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 3: 30–34.
18. Зацепина Е. Е., Лунева И. А. Гепатопротекторное средство из артишока колючего. Биомедицина. 2010, 5: 91–92.
19. Гриневич В. Б., Сас Е. И. Физиологические эффекты желчных кислот. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017; 1 (2): 87–91.
20. Смирнова Л. Е., Виноградов В. Ф., Смирнов А. В. и др. Метаболический синдром с позиций кардиолога и гастроэнтеролога: современные аспекты проблемы (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (2): 11–15.
21. Ивашкин В. Т. Научное досье по препарату Хофитол. УДК 616–03, ББК 54.135.2. Москва, 2014.

Для цитирования. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н. Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 5–10



Научно-практическая конференция «Гастрофорум. Доказательная гастроэнтерология: от теории к практике»

Организатор. ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации.

Председатели. Ойроткина Ольга Шонковна, д.м.н., проф., действительный член (академик) РАЕН, заслуженный врач России, гл. терапевт ФГБУ «Поликлиника № 1». Пюрвеева Кермен Валериевна, зав. отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «Поликлиника № 1».

Место проведения. ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, 26/28, большой конференц-зал (вход через проходную с Калашина пер., 3, стр. 2). Проезд до ст. м. «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская».

Дата проведения. 30 ноября 2019 года.

Регистрация и начало работы. Регистрация в 09:00. Начало научной программы в 10:00.

Подробная информация Технический организатор конференции: ООО «ИИСИ Медикал».

Телефон: 8 (495) 592-06-59; +7 (916) 567-35-29.

Сайт: eesmedical.ru.

Документация по учебному мероприятию представлена в комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)



Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите

Н. Б. Губергриц, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2¹

Е. А. Крылова, к.м.н., с.н.с., врач-эндоскопист²

Ю. А. Гайдар, д.м.н., с.н.с., зав. лабораторией патоморфологии³

А. А. Бурка, врач функциональной диагностики⁴



Н. Б. Губергриц



Е. А. Крылова



Ю. А. Гайдар

¹ГВУЗ «Донецкий национальный медицинский университет», г. Лиман, Донецкая область, Украина

²ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

³ГУ «Институт гастроэнтерологии» НАМН Украины, г. Днепр, Украина

⁴ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 38» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Features of pathogenesis, progression and structure of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis

N. B. Gubergits, E. A. Krylova, Y. A. Gaidar, A. A. Burka

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine; Endotechnomed Co., Dnipro, Ukraine; Institute of Gastroenterology, Dnipro, Ukraine; City Children's Polyclinic No. 38, Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена результатам собственного исследования структурных и фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Показано, что формирование фиброзной ткани при хроническом панкреатите начинается от протоков и постепенно охватывает междолевое пространство и проникает внутрь долек поджелудочной железы. По мере прогрессирования фиброза уменьшается объемная доля экзокринной ткани за счет активации механизмов апоптоза и вследствие жировой дистрофии. При высокой степени фиброза очаговая вакуолярная дистрофия выявлялась в ацинарной ткани долек поджелудочной железы всех больных, очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдался в 45,4% случаев. При полной атрофии ацинарной ткани долек поджелудочной железы наблюдалась гиперплазия эпителия междолевых и внутридольковых протоков. Выявляли адаптационное новообразование эндокринных островков (незидиогенез) из эпителия внутридольковых протоков поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, фиброз, звездчатые клетки.

Summary

The article is devoted to the results of our own study of structural and fibrotic changes in the pancreatic parenchyma in patients with chronic pancreatitis. It was shown that the formation of fibrous tissue in chronic pancreatitis begins from the ducts and gradually covers the interlobar space and penetrates into the lobes of the pancreas. As fibrosis progresses, the volume fraction of exocrine tissue decreases due to the activation of apoptosis mechanisms and due to fatty degeneration. With a high degree of fibrosis, focal vacuolar dystrophy was detected in the acinar tissue of the pancreatic lobules of all patients, focal apoptosis and lobular apoptosis was observed in 45.4%. With complete atrophy of the acinar tissue of the pancreatic lobes, hyperplasia of the epithelium of the interlobar and intralobar ducts was observed. The adaptive neoplasm of the endocrine islets (non-idiogenesis) from the epithelium of the intralobular ducts of the pancreas was revealed.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, fibrosis, stellate cells.

Хронический панкреатит (ХП) — группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной (внешнесекреторной) и эндокринной недостаточности ПЖ [1, 2, 3, 4].

Фиброз железы является ведущим морфологическим проявлением при ХП, имеет стадийный характер. При тя-

желых формах ХП наблюдается последовательное развитие перидуктального, перилобулярного и внутрилобулярного видов фиброза, сопровождающееся нарастанием экспрессии гладкомышечного актина, свидетельствующего о перманентном характере процесса, приводящего в конечном итоге к циррозу паренхимы железы [5, 6].

По современным представлениям, панкреатические звездчатые клетки являются ключевыми в процессе фиброгенеза ПЖ, активируются провоспалительными цитокинами (тромбоцитарный фактор роста, трансфор-

мирующий ростовой фактор-β1, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) или под действием токсических факторов (метаболиты, оксидантный стресс), которые стимулируют рост клеток мезенхимального происхождения и усиливают синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, фибронектин и протеогликаны [1, 4, 7].

Цель работы — определить особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброзных изменений паренхимы ПЖ у больных ХП.

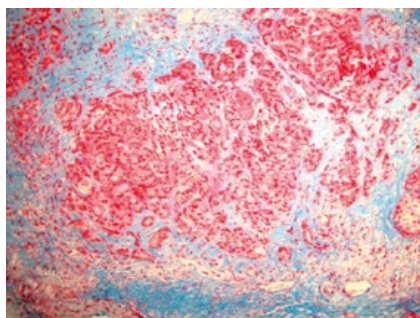


Рисунок 1. III-IV степени фиброза ПЖ. Пучки коллагеновых фибрилл расположены между дольками и проникают в дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100×.

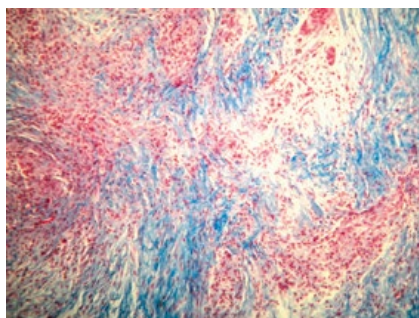


Рисунок 2. IV степень фиброза ПЖ. Пучки коллагеновых фибрилл расположены между дольками и проникают в дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100×.

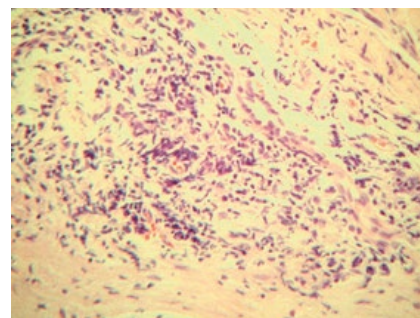


Рисунок 3. IV степень фиброза ПЖ. Пучки рыхлой фиброзной ткани окутывают остатки дольки ПЖ. Плотная фиброзная ткань проникает в дольки ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100×.

Материал и методы

Обследовано 60 больных ХП. В соответствии с Марсельской-Римской классификацией (1998) пациенты были распределены на четыре клинические группы. I группу составили 10 больных обструктивной формой ХП, II — 21 с кальцифицирующей, III — 13 с фиброзно-паренхиматозной формой, IV — 16 пациентов с ХП, осложненным псевдокистой.

Биоптаты ПЖ получали во время плановых операций на органе и с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗИ-контролем. Тканевый материал фиксировали в жидкости Буэна, проводили через ряд спиртов, заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори-Слинченко. Особенно гистоструктуры ПЖ оценивали согласно Stolte [8], при этом классифицировали диффузный или сегментарный фиброз, который разделяли

на степени: I — легкий фиброз (это преимущественно перилубулярный фиброз с легкой атрофией или без атрофии экзокринной паренхимы); II — умеренный фиброз (фиброз распространяется в дольки ПЖ; сопровождается умеренной атрофией экзокринной паренхимы), III — высокая степень фиброза (зоны интрадолюбулярного фиброза, сливаясь, формируют широкие поля фиброза; характерна тяжелая атрофия экзокринной паренхимы), IV — полный фиброз (значительная фиброзная реконструкция ПЖ с полной деструкцией экзокринной паренхимы).

Иммуногистохимическое типирование коллагена I типа, альфа-актина, рецепторов соматостатина, ядер клеток с помощью DAPI-реактива проводили на депарафинированных гистологических срезах ПЖ. Для ингибирования эндогенной пероксидазы хрена срезы обрабатывали 3 %-ным раствором перекиси водорода в течение 30 мин. После промывки в забуференном физио-

логическом растворе (pH = 7,4) в течение 15 мин. (три смены по 5 мин.), на срезы наносили раствор антител (Chemicon, США) в разведении 1:1000 на ночь при 4 °C. После промывки на срезы наносили раствор стрептавидин-биотин-техас красный, или стрептавидин-ФИТЦ, или стрептавидин-биотин пероксидазного комплекса (Elite, США) на 30 мВ. Пероксидазу хрена выявляли раствором 3,3'-диаминобензидином тетрагидрохлорида (0,01 %) с перекисью водорода (0,06 %) (ДАБ-реакция). Продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета маркировал место нахождения эндонуклеаз. Препараты с флуорохромами просматривали на эпифлуоресцентном конфокальном микроскопе Olympus (Япония), этот раздел работы выполнен в Арканзасском медицинском университете (США).

Результаты исследования

Установлено, что морфологическая картина фиброзных изменений

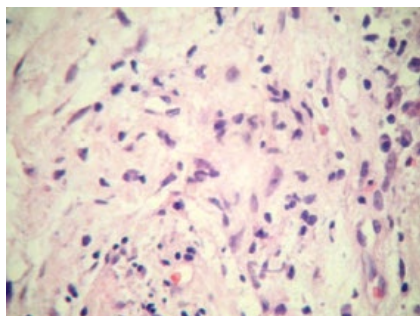


Рисунок 4. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань. Веретенообразные клетки миофибробласты формируют клеточную основу фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400×.

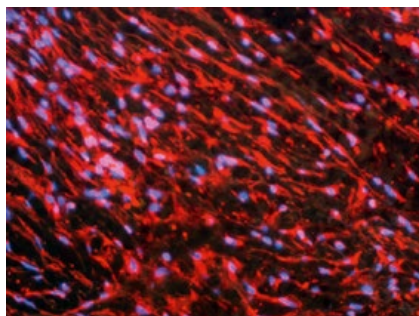


Рисунок 5. IV степень фиброза ПЖ. Миофибробласты формируют основу рыхлой фиброзной ткани и имеют веретенообразную форму. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 200×.

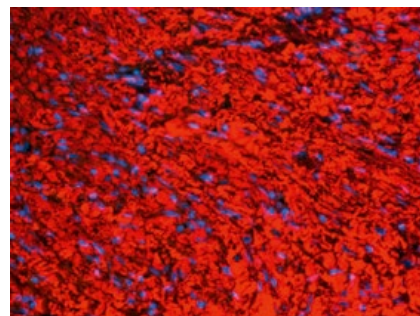


Рисунок 6. IV степень фиброза ПЖ. Пучки коллагена I типа заполняют межклеточное пространство рыхлой фиброзной ткани. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

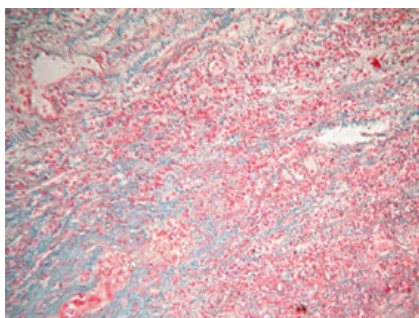


Рисунок 7. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирована мононуклеарными клетками. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100х.

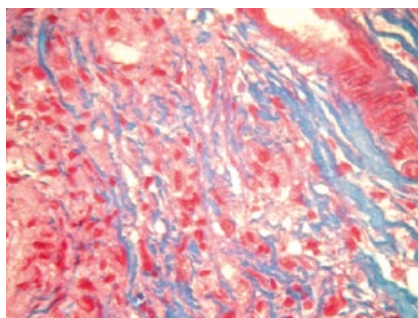


Рисунок 8. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирует остатки протоков атрофированной дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 400х.

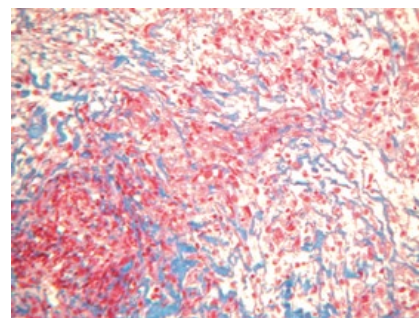


Рисунок 9. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирует остатки атрофированной дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

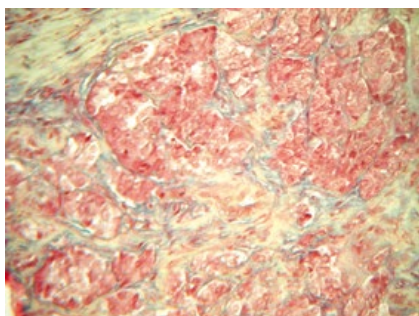


Рисунок 10. III-IV степени фиброза ПЖ. Диффузная дистрофия ацинусов долек ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

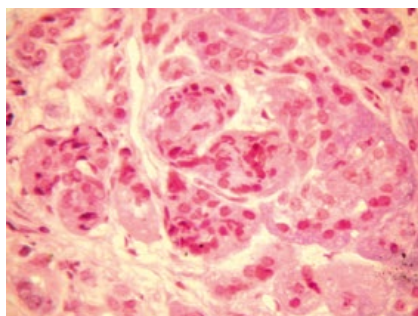


Рисунок 11. IV степень фиброза ПЖ. Очаговый апоптоз дольки ПЖ. Многочисленные апоптотические тельца наблюдаются в атрофированных ацинусах дольки ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

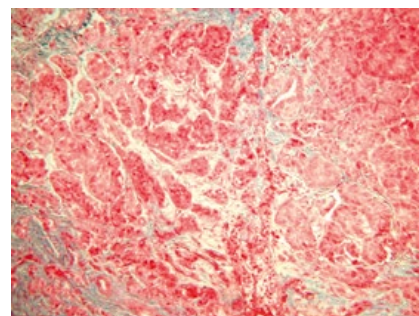


Рисунок 12. Зона апоптотических изменений паренхимы ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100х.

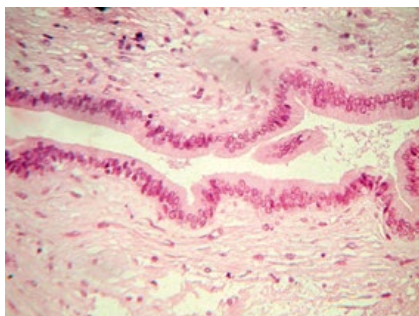


Рисунок 13. IV степень фиброза ПЖ. Гиперплазированный эпителий междолевых протоков. Рыхлая фиброзная ткань окружает протоки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

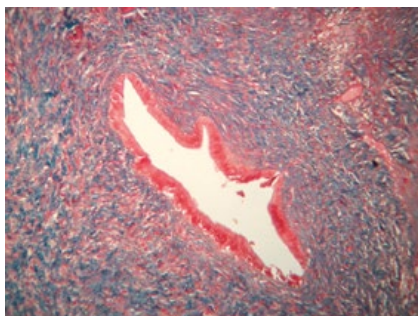


Рисунок 14. IV степень фиброза ПЖ. Гиперплазированный эпителий междолевого протока окружает рыхлая фиброзная ткань. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

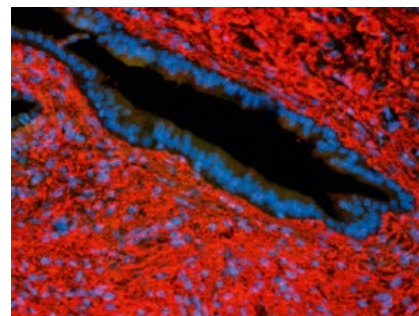


Рисунок 15. IV степень фиброза ПЖ. Коллаген I типа (окрашенный красным цветом) формирует матрикс фиброзной ткани вокруг междолевых протоков ПЖ. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 500х.

ПЖ не зависит от формы заболевания и характеризуется легкой степенью фиброза у 6,6 %, умеренной — у 20,0 %, выраженной — у 16,7 %, полным фиброзом — у 56,7 % больных. Выявлены фиброзные изменения ПЖ двух видов — рыхлый и плотный фиброз, что отражает качественное состояние соединительной ткани при разных формах ХП. Рыхлое фиброзирование характерно для легкого и умеренной тяжести фиброзного панкреатита, а плотное

фиброзирование выявлялось только при фиброзе высокой степени и полном фиброзе.

Рыхлая фиброзная ткань заполняла внутриведочное и междолевое пространство (рис. 1, 2). В условиях полной атрофии ацинарной ткани плотная фиброзная ткань окутывала остатки долек ПЖ (рис. 3). Установлено, что клеточной основой фиброзной ткани у больных ХП являются фиброциты и миофибробласты — звездчатые клетки (рис. 4, 5).

При иммуногистохимическом окрашивании альфа-актина цитоплазма миофибробластов приобретала красный цвет, при этом ядра клеток были светло-голубого цвета (рис. 5). Миофибробласты формировали стенку для пучков коллагеновых фибрилл, что упорядочивало структуру рыхлой фиброзной ткани (рис. 6).

Только у трети больных обнаруживали перидуктальную и периневральную лимфоцитарную ин-

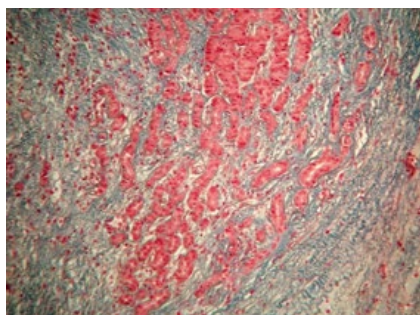


Рисунок 16. IV степень фиброза ПЖ. Полная атрофия ацинарной ткани дольки ПЖ. Рост внутридольковых протоков ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100х.

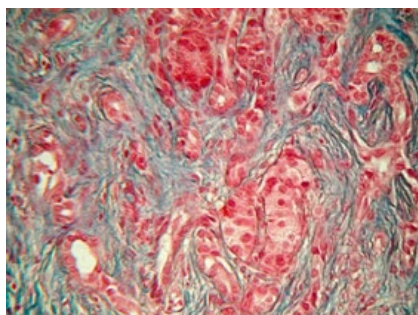


Рисунок 17. IV степень фиброза ПЖ. Полная атрофия ацинарной ткани дольки. Зона роста внутридольковых протоков. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

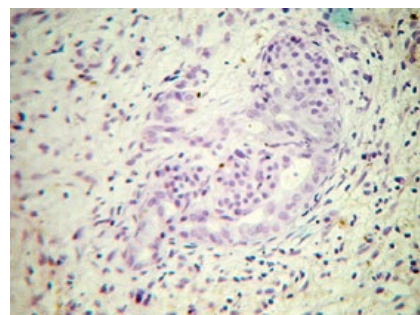


Рисунок 18. ПЖ больного хроническим панкреатитом. Фиброз IV степени. Тубуло-инсулярный комплекс в области внутридолькового протока. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200х.

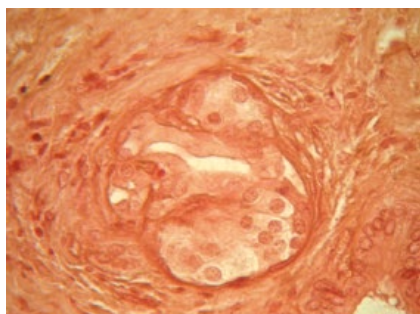


Рисунок 19. Фиброз IV степени. Тубуло-инсулярный комплекс, окруженный рыхлой фиброзной тканью. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400х.

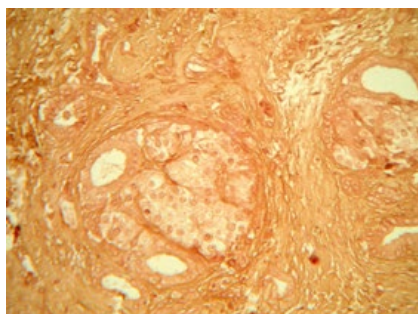


Рисунок 20. Фиброз IV степени. Группа тубуло-инсулярных комплексов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200х.

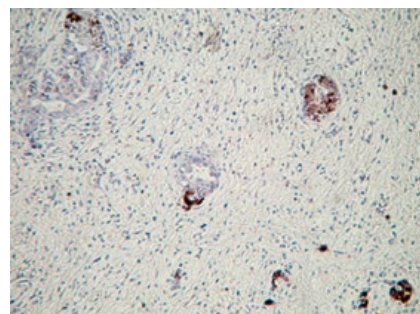


Рисунок 21. Фиброз III-IV степени. Эндокринные островки имеют подавляющее большинство инсулинпродуцирующих В-клеток. Косвенная иммунопероксидазная реакция. Ув. 200х.

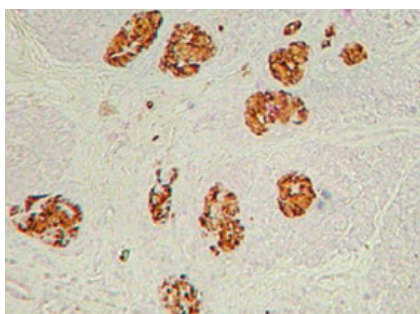


Рисунок 22. IV степень фиброза ПЖ. Вновь образованные островки небольшие, с малым количеством В-клеток. Косвенная иммунопероксидазная реакция. Ув. 200х.

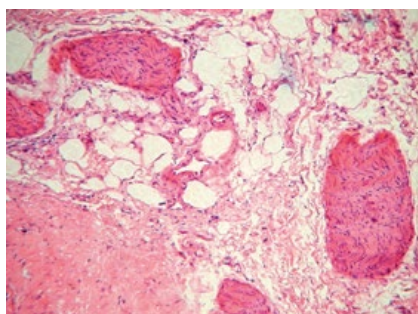


Рисунок 23. IV степень фиброза ПЖ. Многочисленные профили безмиелиновых нервных волокон в строме ПЖ. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400х.

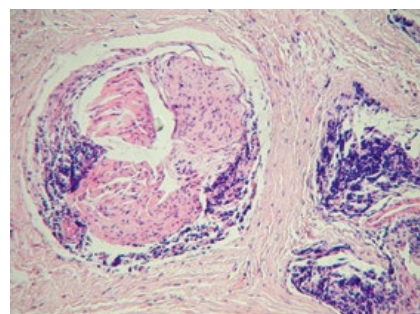


Рисунок 24. IV степень фиброза ПЖ. Ячейки рыхлого и плотного (склерозного) фиброза. Периневральный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200х.

фильтрацию, которая подтверждала наличие воспаления. Очаговый воспалительный инфильтрат составляли многочисленные макрофаги, лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты, которые выявляли вокруг долек ПЖ (рис. 7), протоков (рис. 8), остатков атрофированных долек ПЖ (рис. 9).

При III и IV степенях фиброза ПЖ очаговая вакуолярная дистрофия обнаружена в ацинарной ткани долек ПЖ всех больных (рис. 10).

Очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдались в 45,4 % случаев ХП при III и IV степенях фиброза ПЖ (рис. 11, 12).

Таким образом, фиброз и атрофия ацинарной ткани приводят к перестройке ПЖ. При III и IV степенях фиброз ПЖ имеет главным образом нежно-волокнистую структуру. В создании фиброзной ткани ключевую роль играют миофиibroбласты (звездчатые клетки), а также коллаген I типа.

На завершающей стадии атрофии долек ПЖ фиброзная ткань сформирована только фиброцитами. В условиях III и IV степеней фиброза ПЖ в большинстве случаев наблюдалась гиперплазия эпителия междольковых и магистральных протоков (рис. 13).

В отличие от нормального кубического эпителия, выявляли гиперпластический призматический эпителий с ядрами, налегающими друг на друга. Перидуктальный фиброз при этом

рыхлый, состоящий из звездчатых клеток, а коллаген I типа составлял внеклеточную основу фиброза (рис. 14, 15).

При развитии структурных изменений ПЖ у больных ХП характерно относительное сохранение эндокринной части ПЖ. Это происходит за счет большей устойчивости эндокринной ткани к поражению и активных процессов регенерации [9]. При фиброзе III и IV степени резидуальные эндокринные островки обнаружены в толщине рыхлой фиброзной ткани группами (кластерами) в результате агрегации островков.

В условиях полной атрофии ацинарной ткани (рис. 16, 17) в отдельных участках внутридольковых протоков наблюдались новообразования эндокринных островков из эпителия протоков, формировались тубуло-инсулярные комплексы (рис. 18, 19, 20). Эти островки построены из инсулинпродуцирующих клеток, но, по сравнению с конституционными (рис. 21), имеют в своем составе меньшее количество инсулинпродуцирующих клеток, то есть имеют явный дефицит В-клеток (рис. 22).

При III и IV степени фиброза ПЖ в 18,2 % случаев встречались разрастания безмиелиновых нервов в рыхлой фиброзной ткани ПЖ (рис. 23). В одном случае наблюдался периневральный фиброз (рис. 24).

Нервы окружены рыхлой фиброзной тканью, сформированной из звездчатых клеток (рис. 25) и экстрацеллюлярного матрикса, представленного главным образом коллагеном I типа (рис. 26).

Заключение

Таким образом, формирование фиброзной ткани при ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междольковое пространство и проникает внутрь долек ПЖ. По мере прогрессирования фиброза уменьшается объемная доля экзокринной ткани за счет активации механизмов апоптоза и вследствие жировой дистрофии.

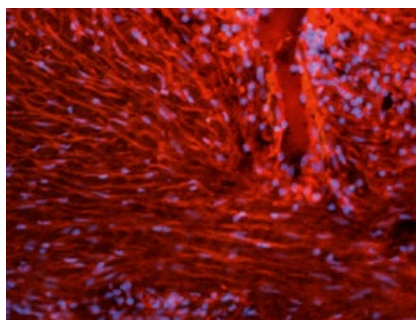


Рисунок 25. IV степень фиброза ПЖ. Ячейки рыхлого фиброза сформированы миофибробластами, собранными в пучки коллагеновых фибрилл. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

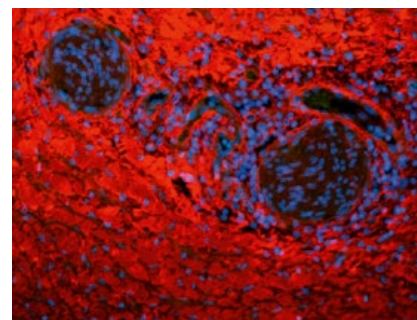


Рисунок 26. IV степень фиброза ПЖ. Коллаген I типа формирует матрикс фиброзной ткани вокруг сосудов и нервов паренхимы ПЖ. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

При высокой степени фиброза у больных ХП очаговая вакуолярная дистрофия выявлялась в ацинарной ткани долек ПЖ всех больных, очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдались в 45,4 % случаев. Некроз клеток ацинусов и протоков долек ПЖ выявляли в 36,3 % случаев. Выраженная активация хронического воспаления наблюдалась в 36,3 %, а легкая или умеренная активация — в 63,4 % случаев.

У больных ХП III и IV степени фиброза ПЖ сопровождаются активацией регенерации эпителиальной, эндокринной и нервной тканей. В условиях полной атрофии ацинарной ткани долек ПЖ наблюдалась гиперплазия эпителия междольковых и внутридольковых протоков. В условиях регенерации протоков происходило доброкачественное адаптационное новообразование эндокринных островков (незидиогенез) из эпителия внутридольковых протоков ПЖ. В некоторых случаях наблюдался рост безмиелиновых нервов в рыхлой фиброзной ткани ПЖ.

Перспективы исследования состоят в изучении возможностей лекарственных средств в отношении торможения фиброобразования ПЖ и замедления прогрессирования ХП.

Список литературы

1. Губергриц Н. Б., Линева К. Ю., Беляева Н. В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. От симптома и синдрома к диагнозу и лечению: практ. рук. — Киев: Труш Е. Н. [изд.], 2018. — 623 с.

2. Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А., Алиева Э. И., Алиханов Р. Б., Бакулин И. Г., Барановский А. Ю., Белоусова Е. В., Белоусова Е. А., Буриев И. М., Быстровская Е. В., Вертякин С. В., Винокурова Л. В., Гальперин Э. И., Горелов А. В., Гриневич В. Б., Данилов М. В., Дарвин В. В., Дубцова Е. А., Дюжева Т. Г., Егоров В. И., Ефанов М. Г., Захарова Н. В., Загайнов В. Е., Ивашкин В. Т., Израйлов Р. Е., Корочанская Н. В., Корниенко Е. А., Коробка В. А., Н. Ю. Коханенко, Кучерявый Ю. А., Ливзан М. А., Лоранская И. Д., Никольская К. А., Осипенко М. Ф., Охлобыстин А. В., Пасечников В. Д., Плотнокова Е. Ю., Полякова С. И., Саблин О. А., Симаненков В. И., Урсова Н. И., Цвиркун В. В., Цуканов В. В., Шабунин А. В., Бордин Д. С. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 105–113.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б., Алексеенко С. А., Алексеева О. П., Чикункова М. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. Т. 24 [4]. — С. 70–97.
4. Beger HG, editors. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. — Oxford: Willey Blackwell, 2018. — 1173 p.
5. Пакина О. В. Характеристика фиброза при хроническом панкреатите / О. В. Пакина, И. А. Чекмарева, Е. Л. Туманова // Арх. пат. — 2009. — № 3. — С. 7–11.
6. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Опихайло М. С. Особенности гистоструктуры поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2019. — № 3 (163).
7. Цареградцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анахарсис. — 2003. — 96 с.
8. Stolle M. Chronische Pancreatitis. // Verh. Dtsch. Ges. Path. — 1987. — V. 71. — P. 175–86.
9. Kobayashi T., Manivel J. C., Bellin V. D., Carlson A. M., Moran A., Freeman M. L., Hering B. J., Sutherland D. E. Correlation of pancreatic histopathologic findings and islet in children with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation. — Pancreatol. — 2009. — № 9. — P. 57–63.

Для цитирования. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А., Бурка А. А. Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 11–15

Современная терапия для полиморбидного пациента

15 мая 2019 года в рамках XXI Международного славяно-балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2019» и XX Съезда НОГР состоялся симпозиум «Палитра современной терапии для полиморбидного пациента». Мероприятие поддержала компания «Сан Фарма». Председателями симпозиума выступили д.м.н., проф. А. Б. Лазебник и д.м.н., проф. Е. И. Ткаченко.



Леонид Борисович Лазебник открыл симпозиум докладом «Московская систематизирующая классификация повреждений пищеварительной трубки НПВП и антитромботическими препаратами».

Обозначив актуальность проблем со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающих в результате побочных эффектов при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), докладчик рассказал о том, как на основе современных литературных данных и опыта реальной клинической практики была предпринята попытка разработать клиническое руководство по профилактике и лечению осложнений со стороны органов пищеварения, связанных с применением НПВП. Была создана инициативная группа экспертов под председательством проф. Ричарда Ханта (Richard H. Hunt — заслуж. проф. кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета Макмастера [Гамильтон, Онтарио, Канада]), которая состояла из 12 ведущих гастроэнтерологов из Белоруссии, Бельгии, Индии, Казахстана, Канады, Мьянмы, России, Румынии, Узбекистана, Украины и ЮАР. Российская Федерация была представлена делегацией Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР). Заместителем председателя комиссии являлся сам проф. Лазебник. Результатом работы экспертов явилось появление международного консенсуса по лечению гастропатий, вызванных применением НПВП, на который в зарубежной литературе уже активно ссылаются.

В 2017 году на XVIII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России в Москве был принят российский консенсус и рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-, гастро-, энтеро-, колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами были признаны национальными. Они содержат 15 пунктов рекомендаций по назначению нестероидных противовоспалительных и антитромботических препаратов с акцентом на защиту от повреждения слизистой пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, считая НПВП хоть и крайне нужными (особенно в клинике

внутренних болезней, в кардиологии, неврологии и др.), но довольно часто назначаемыми ошибочно. Было решено также, что эти положения после адаптации к национальному опыту и потребностям будут использоваться российскими практикующими врачами

Особое внимание проф. Лазебник уделил «Систематизирующей классификации мультифокальных поражений пищеварительной трубки нестероидными противовоспалительными или антиромботическими препаратами», разработанной им в соавторстве с эндоскопистом проф. Г. В. Беловой (МГМСУ им. А. И. Евдокимова, ММЦ Банка России, г. Москва). Для краткости авторы предложили ее называть Московской. Классификация позволяет унифицировать и объективизировать представления врача, в том числе и в динамике, о характере мультифокальных повреждений слизистой пищеварительной трубки на всем ее протяжении, развивающихся в результате приема нестероидных противовоспалительных и антиромботических препаратов. Заключение эндоскописта, согласно данной классификации опишет все изменения таким образом, чтобы их легко могли трактовать различные специалисты — терапевты, хирурги, реаниматологи и др. При подготовке был использован как собственный опыт, так и опыт зарубежных коллег в виде информационных ресурсов PubMed, Cochrane Library, MDConsult, DynaMed, Google Scholar и системы поиска TRIP Database, которые являются на сегодняшний день самыми полными по охвату системами мета-поиска, общедоступными, и имеющими развитую систему сортировки научных и нормативных документов.

Разработанная классификация мультифокальных повреждений слизистой пищеварительного тракта нестероидными противовоспалительными и антиромботическими препаратами представлена в виде буквенно-цифровых символов (формулы) и последующего каскада, включающего общую шкалу, расширенную (уточняющую) шкалу, а также возможность стратификации рисков рецидива кровотечения или тромбоза обильного осложнения путем присоединения к предлагаемой формуле более или менее широко используемых в мировой практике шкал.

Классификация состоит из двух шкал. В основной шкале буквенной символикой обозначены отделы пищеварительного канала:

- E (esophagus — пищевод);

- G (gaster — желудок);
- D (duodenum — двенадцатиперстная кишка);
- I (intestine — тонкая кишка);
- C (colon — толстая кишка).

Для второй шкалы проф. Белова предложила унифицированное описание визуальной эндоскопической характеристики обнаруженного очага повреждения:

- 0 — отсутствие всяких изменений, нет признаков кровотечения, здоровая слизистая;
- I — неэрозивные изменения (reddened lesions): определяются гиперемия слизистой, очаговые и диффузные геморрагические изменения, множественные очаги ангиодисплазии в виде очагов ярко-вишневого цвета неправильно округлой и неправильно овальной форм, не возвышающиеся над окружающей слизистой размером 2–5 мм, при инструментальной пальпации бледнеют; подтеканий свежей крови не выявляется; в узкоспектральном режиме (NBI-, FICE, i-scan) определяются либо расширенные неизвитые сосуды, либо мелкоточечные подслизистые кровоизлияния (геморрагии) в виде мелких красных пятен диаметром до 1 см;
- II — выявляются эрозии, острые язвы, хронические язвы единичные и множественные;
- III — видны кровоточащие опухоли и полипы: доброкачественные или злокачественные;
- ? — обследование данного отдела пищеварительной трубки по тем или иным причинам не проведено.

Также имеется буквенная символика эндоскопической характеристики кровотечения из обнаруженного очага повреждения:

- a — продолжающееся;
- b — перенесенное.

Примеры

- E0G0D0I0C0 — здоровая слизистая на всем протяжении пищеварительного канала.
- E0G0DI?CIIb — в пищеводе и желудке нет изменений, в двенадцатиперстной кишке обнаружены неэрозивные изменения, тонкая кишка не обследована, в толстой кишке выявлена опухоль с признаками перенесенного кровотечения.
- E0GIbDI?C0 — в пищеводе и толстой кишке нет изменений, в желудке выявлены эрозивно-язвенные изменения с признаками перенесенного кровотечения, в двенадцатиперстной кишке — неэрозивные изменения (reddened lesions), тонкая кишка не обследована.

Врачи должны знать и стратифицировать риск — насколько велика у пациента возможность развития кровотечения или тромбоза, и каждый раз принимать сложнейшее решение перед тем, как назначать комплексную терапию препаратами. Цифровые обозначения представленной классификации как раз направлены на то, чтобы облегчить врачу принятие этого решения. Леонид Борисович обратил внимание слушателей на то, что для классификации риска тромбоза и риска кровотечения

существует множество шкал и следует пользоваться той, которая принята в данном конкретном лечебно-профилактическом учреждении или в данной клинической ситуации.

Основную шкалу Московской классификации также используют для стратификации рисков повторного кровотечения и тромбозов. На клинических примерах проф. Лазебник рассказал поэтапно, как следует действовать лечащему врачу.

Первоначально оценивается исходное состояние больного, который получает лечение нестероидными противовоспалительными или антиагрегационными препаратами (по назначению терапевта, кардиолога, кардиохирурга или врача другой специальности). Оценка состояния пациента должна включать следующие данные:

1. объективные данные: доза и вид предлагаемого для лечения препарата;
2. субъективные данные: обязательный сбор анамнеза (перенесенные заболевания и операции со стороны желудочно-кишечного тракта), клиничко-лабораторные характеристики пациента, включающие состояние свертывающей системы крови (МНО), мочевыделительной системы (мочевина, креатинин), гепатобилиарной системы (билирубин, АЛТ, АСТ), данные эндоскопического обследования (наличие эрозивно-язвенных изменений до начала лечения в желудочно-кишечном тракте), анализ кала на скрытую кровь;
3. фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, в том числе сочетания препаратов; желательна консультация клинического фармаколога.

В качестве методов контроля осложнений рекомендованы: 1. общий анализ крови (гемоглобин); 2. анализ кала на скрытую кровь в различных модификациях; 3. при наличии подозрения на наличие скрытого кровотечения показано проведение эндоскопических методов исследования.

После оценки состояния пациента и всестороннего исследования проводится кодировка по Московской классификации с помощью двух шкал — риска тромбоза и риска повторного кровотечения и, принимая во внимание все возможные риски, назначается лечение.

Все лекарственные формы НПВП, независимо от способа введения препарата, могут повышать риск развития НПВП-индуцированной эзофаго-, гастро-, энтеро-, колопатии. Проф. Лазебник отметил, что очень часто, особенно больным с заболеваниями брюшной полости, назначают и нестероидные препараты, и антиагрегационные препараты, в частности аспирин или клопидогрель. В данных случаях очень важно учитывать вероятность кровоизлияния в желудочную стенку или эрозии, поэтому следует с целью профилактики назначать с этими препаратами ингибиторы протонной помпы (далее ИПП), обладающие более высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Важнейшими факторами риска считаются возраст старше 60 лет, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение относительно более токсичных

НПВП, высоких доз НПВП, двух и более НПВП, сочетанное применение антикоагулянтов и (или) глюкокортикостероидов и др.

Проф. Лазебник назвал пантопразол препаратом выбора из существующих ИПП в связи с тем, что он не взаимодействует ни с нестероидными противовоспалительными препаратами, ни с антитромботическими препаратами. Обзор молекулы проводился на примере препарата Санпраз (пантопразол) компании «Сан Фарма». Среди других ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфотрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность пантопразола в профилактике и лечении эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП, в т. ч. и в тех случаях, когда больным нельзя отменить прием указанных препаратов.

Санпраз (пантопразол) является наиболее pH-селективным ИПП. Он быстро активируется при низких значениях pH и практически прекращает превращение в активное вещество при pH 5, что ограничивает возможное нежелательное влияние на SH-группы тканей, не имеющих отношения к секреции соляной кислоты. Эта особенность фармакокинетики делает пантопразол наиболее безопасным при длительной терапии, что подтвердили недавно проведенные исследования: при длительном применении пантопразола (до 15 лет) не было обнаружено никаких клинически значимых изменений слизистой оболочки желудка. В заключение Леонид Борисович обратился к присутствующим врачам с призывом включить Московскую классификацию в ежедневную практическую деятельность, понять ее, ввести все данные в компьютер и работать всем специалистам в единой исходной цифровой системе, говорить на одном языке.



Доклад «Полиморбидный пациент и кислотосупрессивная терапия» представил д.м.н., проф., полковник медицинской службы В. Б. Гриневич (Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург).

Вначале он напомнил слушателям, что полиморбидность (состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связанными патогенетическими, так и отдельными) — это наиболее актуальная проблема современной клинической практики, вся сложность которой заключается

именно в деталях: взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз. Терминологический аппарат, несмотря на частое использование таких терминов, как полиморбидность, мультиморбидность, коморбидность и др., далеко не совершенный, хотя и позволяет многосторонне взглянуть на такую сложную проблему, какой является сочетанная патология. Профессор Гриневич напомнил, что коморбидными пациентами считаются те, у которых заболевания имеют единые корни, патогенетически связанные между собой.

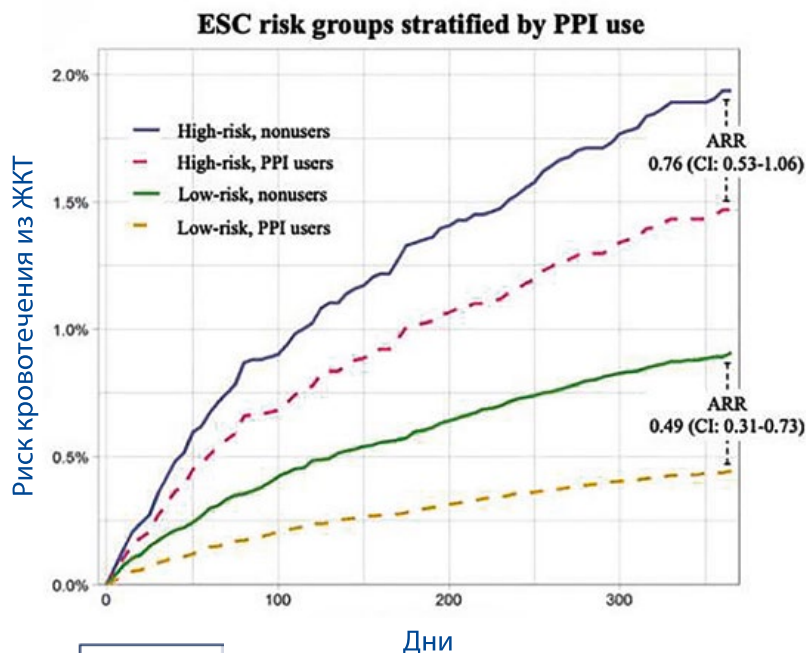
Владимир Борисович особенно выделил тот факт, что если делать собственные выводы на практике, то полиморбидность — это не то, что характерно только для пожилых больных. Полиморбидность встречается во всех возрастных группах, в частности в Испании от 13 % в возрасте 15–44 лет. Если оценивать ситуацию в России, то, по данным Минздрава 2006 года, которые попали в открытую печать, значит, что дети в возрасте до 14 лет имеют 1–2 заболевания только органов пищеварения, в возрасте 15–18 — уже 2–3 заболевания, взрослые детородного возраста — уже до пяти заболеваний. И эти факты касаются только гастроэнтерологических заболеваний.

С течением времени в популяции снижается число пациентов с изолированными формами заболеваний и нарастает количество полиморбидных пациентов, особенно когда речь идет о сочетании заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения. Естественным образом это влечет за собой возрастание числа госпитализаций, особенно высок такой риск, если имеется более трех заболеваний. Экстренная госпитализация говорит о том, что существуют уже неотложные показания и соответственно возрастает угроза смертности.

Существуют методические рекомендации «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (под ред. Бойцова С. А., Чучалина А. Г., г. Москва, 2014 год), которые содержат описание организации проведения диспансерного наблюдения врачом-терапевтом больных с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) и пациентов с высоким риском их развития, алгоритмы проведения диспансерных осмотров при основных клинических формах ХНИЗ, ориентировочный объем и частоту лабораторно-инструментальных исследований. Также проф. Гриневич обратил внимание слушателей на рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE).

Анализ таких классификационных критериев, как генетическая предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, гендерные характеристики, профиль заболеваний, социальные причины, коморбидный статус, этиология и патогенез позволяет детально описать особенности развития и течения сочетанных заболеваний у конкретного больного.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИПП ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ ДВОЙНОЕ АНТИАГРЕГАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА



Sehested TSG et al., 2019

Рисунок 1.

Практически каждый фактор риска имеет конкретное количественное описание, основанное на последних европейских и российских рекомендациях.

Важно помнить, что коморбидный пациент, как правило, относится к категории высокого и очень высокого риска. Для таких больных именно прогноз является наиболее важным, поэтому врач первичного звена должен обязательно пользоваться калькулятором прогноза коморбидных пациентов, так как прогноз заболеваний является основой формирования плана лечебных и профилактических мероприятий.

Существует множество шкал и индексов, но В. Б. Гриневич продемонстрировал наиболее известный всем индекс М. Charlson, который представляет собой оценку сопутствующих состояний в баллах. Сумма баллов колеблется от 0 до 40 и используется для прогнозирования смертности. Для получения общей оценки суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т. д.). На первом месте в данной шкале — заболевания сердечно-сосудистой системы. Если они сочетаются с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, то есть с деструктивными изменениями эзофагогастроуденальной слизистой оболочки, то смертность в этом случае возрастает многократно.

Владимир Борисович подчеркнул, что если у пожилых лиц имеется язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ее следует расценивать как заболевание, конкурирующее с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с гипертонической болезнью.

Далее проф. Гриневич продемонстрировал данные Оксфордского университета, вышедшие совсем недавно, — «Эффективность ИПП для предотвращения кровотечений из желудочно-кишечного тракта у пациентов, использующих двойное антиагрегантное лечение после инфаркта миокарда». Из приведенного графика (рис. 1) становится понятно, что с течением времени риск развития кровотечений только возрастает. И только назначение ингибиторов протонной помпы существенно и достоверно снижает этот риск.

Что интересно, в Великобритании каждый второй пациент на ДААТ не получает поддерживающую терапию ингибиторами протонной помпы, по России точных данных об этом нет.

Еще одну интересную статистическую таблицу продемонстрировал проф. Гриневич — «Самые популярные лекарства в 2018 году». Самым продаваемым аптечным продуктом оказался бактерицидный пластырь. На третьем месте — препараты для сердечно-сосудистой системы (Корвалол, Эналаприн), и на втором месте — устрашающие цифры! — миллионы упако-

РН-СЕЛЕКТИВНОСТЬ ПАНТОПРАЗОЛА



Характеризует низкую вероятность активации молекулы пантопразола в тканях с менее кислой рН, обладая специфичностью действия в париетальных клетках желудка

Kromer W, et al. Pharmacology. 1998; 56: 57-70.

Рисунок 2.

вок нестероидных противовоспалительных средств: цитрамон, аспирин, парацетамол. И особенно опасной выглядит эта статистика, если известно, как риск смертности возрастает при коморбидных состояниях, когда сочетаются патологии сердечно-сосудистой системы и диффузные заболевания соединительной ткани, по поводу чего принимаются НПВП, и возрастает опасность деструкции эзофагогастроуденальной слизистой оболочки.

Проф. Гриневич также отметил, что НПВП за 2017 год в мире получили более 13 миллионов пациентов, на сегодняшний момент эта цифра наверняка уже больше, и 40 % из них — это люди старше 60 лет.

По данным проф. Д. Е. Каратеева и Института ревматологии, ревматологические заболевания сопровождаются следующими патологиями желудочно-кишечного тракта: ГЭРБ, функциональная диспепсия, язвенные поражения. Особенно это характерно для ревматоидного артрита.

Проф. Гриневич показал также последнюю работу ученых — «Анализ секретолитической терапии ИПП», где проанализировано влияние приема нестероидных противовоспалительных препаратов на наличие язвенных дефектов, их факт и на частоту кровотечений (мета-анализ 849 рандомизированных исследований). Из данного исследования хорошо видно, что если обеспечивать пациенту поддержку блокаторами протонной помпы, то вероятность этих состояний снижается в четыре раза. Из этого можно сделать общий вывод: блокаторы протонной

помпы — это препараты выбора при лечении кислотозависимых заболеваний у поликоморбидных пациентов. Владимир Борисович подчеркнул, что полиморбидность неизбежно приводит к полипрагмазии — назначению большого количества лекарств, что в свою очередь является серьезной проблемой здравоохранения, так как клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием тяжелых нежелательных лекарственных реакций. Чем больше препаратов назначено одновременно, тем выше риск развития нежелательных явлений или потенциально опасных состояний.

Существует целая палитра блокаторов протонной помпы (БПП): омепразол, пантопразол, рабепразол, омепразол, лансопразол, декслансопразол. Какие именно будут осложнения или опасные состояния, зависит от того, как метаболизируется лекарство через систему цитохромов Р-450. Но только пантопразол, в том числе Санпраз составляет исключение, поскольку его метаболизм проходит с минимальным участием указанных изоферментов путем конъюгации (в первую очередь

сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома Р450.

Таким образом, Санпраз (пантопразол) имеет более низкую афинность к печеночной системе цитохрома Р-450, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых реакций со многими лекарственными препаратами, в том числе с антитромбоцитарными средствами и НПВС. Все это позволяет считать Санпраз (пантопразол) наиболее безопасным ИПП и отдавать ему предпочтение в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов.

Далее проф. Гриневич рассказал о том, как в 2011 году эта тема вызвала большой резонанс, в частности итальянские авторы привели данные о том, что лекарственное взаимодействие происходит между клопидогрелем и омепразолом, но не между клопидогрелем и пантопразолом, и лучше использовать те ИПП, которые обладают меньшим сродством к системе цитохромов Р-450. Через некоторое время довольно сложное исследование провели португальские ученые и пришли к тому же выводу (рис. 2).

Владимир Борисович обозначил еще один важный момент: пантопразол — единственный ИПП, который связывается с цистеином 822, располагающимся глубоко в транспортном домене протонной помпы, и на него не оказывают воздействие глутатион и дитиотреитол, которые разрывают ковалентные связи между ИПП

и участком протонной помпы. Пантопразол обладает стойкой кислотосупрессивной активностью и наиболее предпочтителен в условиях полиморбидности. Профессор отметил, что Санпраз, представитель группы пантопразола, в 2007 году был одобрен FDA, внесен в Orange Book, что является очень важным показателем качества.

Санпраз несет в себе все достоинства группы пантопразола: стойкое кислотосупрессивное действие, органотропность и минимальное воздействие на другие ткани. Это предсказуемый результат и минимальное лекарственное взаимодействие.

Также Владимир Борисович выделил еще один важный аспект: Санпраз гораздо дешевле оригинала, но максимально биоэквивалентен. В заключение профессор сделал следующий вывод: полиморбидность является распространенной и прогрессирующей проблемой, и пантопразол (Санпраз) — это препарат выбора при сочетании заболеваний органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы в первую очередь, а также при НПВП-ассоциированной гастропатии в условиях полипрагмазии.

Завершал симпозиум д.м.н., проф. М. А. Бутов с докладом «Современные подходы к ведению пациентов с функциональными расстройствами кишечника и билиарного тракта». (зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань).



Михаил Александрович обозначил актуальность вопроса ведения больных с функциональными нарушениями кишечника и билиарного тракта, выбрав именно это сочетание как самое распространенное. Но для начала предложил присутствующим вспомнить те критерии, которые выделил Рим IV в отношении так называемых функциональных нарушений.

Во-первых, в Римских критериях IV вместо термина «функциональные нарушения» было предложено использовать «нарушения церебро-интестинального взаимодействия», во-вторых — функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта теперь рекомендовано именовать расстройствами взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (disorders of gut-brain interaction).

Проф. Бутов выразил мнение, что ничего принципиально нового не произошло, и вспомнил уважаемых ученых К. М. Быкова и И. Т. Курцина, учеников И. П. Павлова, с их кортико-висцеральной теорией патогенеза язвенной болезни. Разница между их теорией и теорией церебро-интестинальных нарушений,

по мнению докладчика, только в греческом и латинском языках. То, что сейчас озвучили американские ученые, школа Павлова выдвигала еще в самом начале XX века. Профессор подчеркнул, что считает самым главным то, что Рим IV признал наличие синдрома перекреста функциональных нарушений у одного человека. И действительно, практические гастроэнтерологи, наблюдая много лет одного и того же пациента с функциональными нарушениями, прекрасно знают, как выглядит такой перекрест: например, один год некий пациент ходит с функциональной диспепсией, другой год — с синдромом раздраженного кишечника, третий — с билиарной дисфункцией и т.д. Иногда встречаются все эти заболевания сразу. И таких пациентов на приеме все больше.

Согласно Римским критериям IV, определение синдрома раздраженного кишечника существенно не изменилось. Его определяют как хроническое функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе непременно связана с дефекацией или изменениями характера и консистенции стула, и это отличает его от функциональной диареи или запора, где боли отсутствуют, и от функционального вздутия, которое не сопровождается модификациями характеристик испражнений.

Периферическая компьютерная электрогастроэнтероколография предполагает оценку целого ряда показателей, но проф. Бутов обратил особое внимание на три показателя, которые лучше всего помогают оценить состояние моторики кишечной трубки — отношение мощностей, коэффициент сравнения и коэффициент ритмичности, при этом последний из перечисленных показателей относится к числу наиболее чувствительных.

Расстройства двигательной функции кишечника проявляются в ускорении или замедлении перистальтики и чередовании этих процессов, а также в нарушении ритмической сегментации, происходящей за счет преимущественно циркулярного слоя мышц и маятникообразных сокращений, обеспечивающих взаимодействие продольного и циркулярного слоев мышц.

Так как желудочно-кишечный тракт находится под влиянием регуляторных систем (ЦНС, вегетативная нервная система, нейротрансмиттеры), то сбой в процессе их взаимодействия приводит к моторным нарушениям как гипотонического, так и гипертонического характера. Следовательно, могут иметь место сочетанные варианты нарушения моторики, а значит, появляются абдоминальная боль, спастические явления с заторможенностью моторики.

Далее М. А. Бутов обозначил, что основными препаратами, используемыми в клинической практике с целью купирования боли, являются спазмолитики. Все спазмолитики, подчеркнул докладчик, делятся на две категории: нейротропные и миотропные. Холинолитики (атропин, гиосцин и др.) имеют большой набор побочных эффектов и применяются редко. Неселективные спазмолитики (дротаверин, альверин, бенциклан и др.) представлены

Влияние Нияспам на моторику кишечника

Показатель	Отдел ЖКТ	Среднее (до лечения)	Среднее (после лечения)	Норма
Отношение мощностей (Pi)/PS, (%)	Желудок	27,97	~ 28,45	22,41±11,2
	ДПК	7,33	↓ 1,65	2,1±1,2
	Тошная	10,64	↓ 5,68	3,35±1,65
	Подвздошная	19,25	↓ 14,21	8,08±4,01
	Толстая	34,81	↑ 50,01	64,04±32,01
Коэффициент ритмичности (Kritm) (ед.)	Желудок	86,84	↓ 18,83	4,85±2,1
	ДПК	44,68	↓ 3,61	0,9±0,5
	Тошная	53,79	↓ 6,85	3,43±1,5
	Подвздошная	69,34	↓ 9,99	4,99±2,5
	Толстая	125,9	↓ 25,86	22,85±9,8

Минушкин О.Н. «Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника)» // Медицинский совет. – 2018. – №4. – стр. 34–38.

Рисунок 3.

на фармацевтическом рынке довольно широко, однако проф. Бутов подчеркнул, что, с его точки зрения, идеальными для гастроэнтерологических пациентов являются селективные миотропные спазмолитики, причем именно мебеверина гидрохлорид.

Одна из причин — возможность применять мебеверин длительно (а это часто необходимое условие лечения пациентов с СРК). Мебеверин селективного действует на гладкомышечные клетки ЖКТ. У мебеверина отсутствуют свойственные другим спазмолитикам побочные действия — седативный эффект, сонливость и снижение АД. Мебеверин имеет двойной механизм действия: блокируя Na^+ -каналы, снимает спазм; блокируя Ca^{2+} -депо, дополняет антиспастический эффект и препятствует атонии кишечника (ограничивая выход K^+ из клетки). Не влияет на нормальную перистальтику. Мебеверин селективно действует на тонкую и толстую кишку и отчасти на желчные пути. Кроме того, мебеверин демонстрирует местный обезболивающий эффект, что делает его весьма востребованным препаратом для купирования абдоминальной боли.

Проф. Бутов особенно выделил, что мебеверин — это единственный препарат группы спазмолитиков, доступный в России, который включен в Римские критерии IV пересмотра.

На российском фармацевтическом рынке представлены несколько вариантов генериков мебеверина, но известно также, что все лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ, оболочки и, что главное, по технологии производства. Михаил Александрович напомнил аудитории, что на российском фармацевтическом рынке с 2010 года уже присутствует генерический препарат мебеверина Нияспам («Сан Фарма»). В процессе производства Нияспам происходит микрогранулирование из горячего

расплава с добавлением гидрофобного материала. Микрогранулы инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества и повысить длительность спазмолитического эффекта.

М. А. Бутов представил результаты собственных исследований, в которых в качестве спазмолитика использовался Нияспам. Было обследовано 15 больных со вторичной билиарной дисфункцией и гипертонией сфинктера Одди, которым наряду со стандартной терапией назначался Нияспам в дозе 200 мг два раза в день в течение 14 дней. По прошествии 2 недель были получены следующие результаты: уменьшение времени латентного периода,

увеличение времени опорожнения желчного пузыря и объема пузырной желчи, эффективный выброс печени также увеличился.

Также было обследовано 20 больных с СРК без манифестирующей сопутствующей патологии. Им был назначен Нияспам в дозе 200 мг два раза в день в течение 14 дней. Контроль эффективности лечения осуществлялся с помощью электрогастрокографии. В результате соотношения мощностей и коэффициента ритмичности оказалось, что начиная с двенадцатиперстной кишки (и далее тошная кишка, подвздошная и толстая) видны значительные приближения показателей к норме. Это сопровождалось восстановлением частоты стула у больных с диареей и купированием запоров.

В заключение М. А. Бутов подчеркнул, что Нияспам — это спазмолитик выбора при любых нарушениях моторики кишечника. Он эффективен как при гипокинетических, так и гиперкинетических нарушениях любых отделов кишечника, начиная с двенадцатиперстной кишки. Нияспам также снимает спазм сфинктера Одди и нормализует моторную функцию билиарного тракта, тем самым улучшает отток желчи.

Назначение Нияспам целесообразно при абдоминальной боли, связанной со спастическими явлениями органов ЖКТ функционального и органического генеза.

Подготовлено по материалам Симпозиума «Палитра современной терапии для полиморбидного пациента»



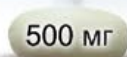
Классика проверенная временем



Амоксициллин



Амоксициллин



Кларитромицин



Омепразол

Первая линия эрадикации *H. pylori*¹ в одной упаковке



Исключены риски замены в аптеке*



Низкий риск ошибки с дозированием и режимом приема



1 стрип рассчитан на 1 день терапии и его удобно брать с собой



РУ Пилобакт АМ: ЛС-002173

* Отсутствуют прямые аналоги Пилобакт АМ по данным ГРЛС (grls.rosminzdrav.ru) от 01.10.2019.

1. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report P Malferrtheiner, F Megraud, C A O'Morain, J P Gisbert, E J Kuipers, A T Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Atherton, D Y Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Rugge, S Suerbaum, K Sugano, E M El-Omar, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus pane.

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом своего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб. 4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва Адрес: 107023, Москва, Электроводская ул., д. 27, стр. 8, оф. 29. 30. Тел. +7 (495) 234-56-11

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Ю. П. Успенский

Современная парадигма функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: фокус внимания на функциональную диспепсию, дисфункцию сфинктера Одди и синдром раздраженного кишечника



Ю. А. Фоминых

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии¹, проф. кафедры внутренних болезней²

А. А. Гнутов, ассистент кафедры факультетской терапии¹

Ю. А. Фоминых, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней²

О. С. Мирзоев, ассистент кафедры факультетской терапии¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Modern paradigm of functional diseases of gastrointestinal tract: focus on functional dyspepsia, sphincter of Oddi dysfunction and irritable bowel syndrome

Yu. P. Uspensky, A. A. Gnutow, Yu. A. Fominykh, O. S. Mirzoev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены данные об изменениях в представлении о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, внесенных Римскими критериями IV пересмотра. Особое внимание уделяется функциональной диспепсии, функциональным расстройствам желчного пузыря и сфинктера Одди и синдрому раздраженной кишки.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, функциональная диспепсия, функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди, синдром раздраженной кишки, Римские критерии IV пересмотра.

Summary

The article presents data on changes in the perception of functional gastrointestinal disorders introduced by the Rome IV criteria. Particular attention is paid to the functional dyspepsia, gallbladder and sphincter of Oddi disorders, the Rome IV criteria.

Key words: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, gallbladder and sphincter of Oddi disorders, the Rome IV criteria.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) — наиболее распространенные заболевания в гастроэнтерологии, в основе которых лежат как физиологические, так и морфологические нарушения, которые часто встречаются в сочетании и включают в себя нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, альтерацию слизистой оболочки и нарушение локальной иммунной функции, изменение микробиоты кишечника, нарушение восприятия и обработки сигналов, поступающих в центральную нервную систему, и другие патогенетические аспекты [1, 2].

В 1994 году, когда специалистами впервые были разработаны Римские критерии, диагноз ФЗ ЖКТ по существу подразумевал отсутствие «биологической» причины симптомов. Впоследствии, на основании Римских критериев, было проведено множество клинических исследований, и осведомленность о ФЗ ЖКТ повысилась, был достигнут существенный прогресс в отношении изучения их эпидемиологии и патофизиологии. Но в то же время в отношении повышения эффективности лечения прогресс не был таким значительным.

В течение десятилетий исследования в области ФЗ ЖКТ были на-

правлены на изучение механизмов, лежащих в основе заболевания, которые были сосредоточены на изменениях моторики ЖКТ и висцеральной гиперчувствительности. В последние годы был изучен ряд механизмов патогенеза ФЗ ЖКТ, к ним относятся расстройства оси «кишка — головной мозг», влияние диеты, генетические факторы, инфекции и нарушения в кишечной микробиоте, воспаление слизистой оболочки, активация иммунной системы, измененная проницаемость слизистой оболочки кишечника, нарушение метаболизма желчных солей или нарушения обмена серо-

тонина. Кроме того, в этом процессе также играют роль и экологические факторы. С другой стороны, коморбидная тревожность и депрессивные расстройства широко распространены у пациентов с ФЗ ЖКТ, и эти ассоциации не объясняются только обращением за медицинской помощью. Эпидемиологические данные позволяют предположить, что, по крайней мере, в половине случаев симптомы ФЗ ЖКТ возникают первыми, а тревожность и депрессия — позже. Таким образом, ФЗ ЖКТ возникают из-за комбинации генетических факторов и факторов окружающей среды, включающих воздействие инфекций, использование антибиотиков, сексуальное или физическое насилие, а также влияние семьи, которое формирует психическое развитие человека. Для понимания патофизиологии ФЗ ЖКТ важны психологические и психосоциальные факторы. Психиатрические расстройства, такие как тревога, депрессивное расстройство и невротизм, являются частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с ФЗ ЖКТ. Таким образом, ФЗ ЖКТ является клиническим продуктом взаимодействия измененной физиологии кишечника и психологических факторов через ось «кишка — головной мозг», где центральная и энтеральная нервная система взаимно влияют друг на друга. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016), связь между энтеральной нервной системой и центральной нервной системой (ЦНС) в патофизиологии ФЗ ЖКТ является ключевой [3, 4].

Не менее важная роль в патогенезе ФЗ ЖКТ отводится микробиоте кишечника, которая имеет существенное значение в определении его здоровья и функций. Микробиота кишечника состоит в основном из бактерий, а также архей, вирусов и простейших, количество которых достигает 10^{14} , превосходя число клеток в нашем организме в 10 раз. Несмотря на то что кишечная микробиота все еще сильно различается между субъектами по членству и структуре сообщества, микробиомы выглядят в значительной степени функционально эквивалентными.

Классификация ФЗ ЖКТ, предложенная Римским консенсусом IV пересмотра (2016) [5]

Расстройства функции пищевода
A1. Функциональная загрудинная боль пищевого происхождения A2. Функциональная изжога A3. Гиперсенситивный рефлюксный синдром A4. Ком в пищеводе (globus) A5. Функциональная дисфагия
Гастроудоденальные расстройства
B1. Функциональная диспепсия B1a. Постприандиальный дистресс-синдром B1b. Синдром эпигастриальной боли B2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой B2a. Аэрофагия B2b. Чрезмерная неспецифическая отрыжка B3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой B3a. Хронический синдром тошноты и рвоты B3b. Синдром циклической рвоты B3c. Каннабиноидиндуцированный рвотный синдром B4. Синдром руминации у взрослых
Расстройства функции кишечника
C1. Синдром раздраженного кишечника C2. Функциональный запор C3. Функциональная диарея C4. Функциональное вздутие живота C5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство C6. Опиоидиндуцированный запор
Расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью
D1. Болевой абдоминальный синдром центрального генеза D2. Опиоидиндуцированная гастроинтестинальная гипералгезия
Расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди
E1. Билиарная боль E1a. Функциональные расстройства желчного пузыря E1b. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди E2. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди
Аноректальные расстройства
F1. Недержание кала F2. Функциональная аноректальная боль F2a. Синдром мышцы, поднимающей задний проход F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль F2c. Прокталгия fugax F3. Функциональные расстройства дефекации F3a. Неадекватная пропульсия при дефекации F3b. Диссинергическая дефекация
Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства: новорожденные
Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства: дети и подростки

ми. Известные функции кишечной микробиоты включают метаболизм неперевариваемых углеводов (пищевых волокон), желчных кислот, обеспечение барьера против патогенных бактерий, а также модуляцию иммунитета. Накопленные данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота влияет на функцию ЦНС и поведение хозяина. Основные механизмы неясны, но, вероятно,

включают в себя иммунные, гуморальные и нервные пути [4].

Одними из наиболее распространенных в популяции нозологических единиц ФЗ ЖКТ являются функциональная диспепсия (ФД), функциональные билиарные расстройства и синдром раздраженной кишки (СРК).

ФД охватывает около 15–20 % населения развитых стран, больные

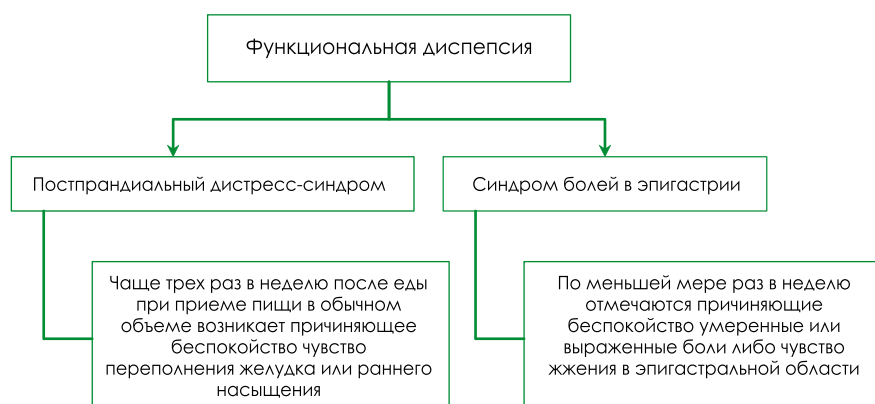


Рисунок 1. Клинические варианты функциональной диспепсии.

с симптомами ФД составляют около 2–5 % пациентов, приходящих на прием к врачам общей практики. В Римских критериях IV пересмотра в отношении функциональной диспепсии внесены изменения, касающиеся терминологии: ко всем жалобам добавлен эпитет «причиняющее беспокойство», также более четко установлена частота возникновения симптомов, необходимая для постановки диагноза «постпрандиальный дистресс-синдром»: вместо «несколько раз в неделю» используется количественный критерий «более трех раз в неделю». При синдроме болей в эпигастрии по меньшей мере раз в неделю отмечаются причиняющие беспокойство умеренные или выраженные боли либо чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли могут возникать после приема пищи, исчезать после него или возникать натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Постпрандиальный дистресс-синдром характеризуется следующей симптоматикой: у пациента чаще чем три раза в неделю после еды при приеме пищи в обычном объеме возникает причиняющее беспокойство чувство переполнения желудка или раннего насыщения (рис. 1). Постпрандиальный дистресс-синдром встречается чаще, чем синдром болей в эпигастрии. Эти два клинических варианта функциональной диспепсии могут сочетаться друг с другом, а также с отрыжкой и тошнотой.

В последнее время появились предположения о важной роли воспаления и повышенной проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в патогенезе функциональной диспепсии помимо висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики. Алгоритм фармакотерапии ФД предполагает дифференцированный подход с учетом подтипа диспепсии. При постпрандиальном дистресс-синдроме рекомендовано использование прокинетики, в случае постпрандиального дистресс-синдрома — антисекреторных препаратов [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Функциональные билиарные расстройства диагностируют у 10–20 % пациентов, чаще у женщин. К этой группе ФЗ ЖКТ относятся: E 1 — билиарная боль, E 1a — функциональные расстройства желчного пузыря, E 1b — функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди, E 2 — функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди. Основным и обязательным проявлением дискинезии желчного пузыря и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов. К характерным признакам билиарной боли относятся:

- локализация в эпигастральной области, правом подреберье;
- длительность 30 минут и более;
- рецидивирование с разными интервалами (не ежедневно);
- тягостная боль, приводящая к снижению активности пациента; нередко требуется незамедлитель-

ное обращение за медицинской помощью;

- отсутствие явной связи с приемом антацидов или антисекреторных средств;
- отсутствие явной связи с дефекацией и отхождением газов;
- отсутствие явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения, может возникать ночью, возможна иррадиация боли в спину, правую подлопаточную область.

Критерии функционального расстройства желчного пузыря:

- характерная билиарная боль
- отсутствие камней, сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ;
- дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (менее 40 %), по данным УЗ-холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальная активность печеночных ферментов, амилазы, липазы и уровень прямого билирубина в крови.

Критерии функционального билиарного расстройства сфинктера Одди:

- характерная билиарная боль;
- повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока;
- отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений;
- дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы, липазы; характерные изменения, по данным билиосцинтиграфии и манометрии сфинктера Одди.

Критерии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди:

- атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы, липазы в крови выше трех норм; признаки острого панкреатита по данным визуализации);
- исключение других причин развития панкреатита;

- отсутствие изменений по данным эндоУЗИ;
- дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии сфинктера Одди.

К обязательным исследованиям при подозрении функционального расстройства желчного пузыря относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную эзофагогастродуоденоскопию с осмотром двенадцатиперстной кишки и области большого сосочка двенадцатиперстной кишки. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию СО относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (или эндоскопическое УЗИ панкреатобилирной зоны, или билиосцинтиграфию). В лечении функциональных билиарных расстройств важную роль играют назначение диеты, отказ от вредных привычек. Фармакотерапия включает в себя назначение спазмолитиков, прокинетики, препаратов урсодезоксихолевой кислоты в зависимости от подтипа функционального билиарного расстройства [12, 13].

Одним из наиболее изученных заболеваний среди ФЗ ЖКТ является СРК, наблюдающийся у 10–15 % популяции, СРК является одной из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью со значительным влиянием на расходы на здравоохранение и представляет собой наиболее изученную нозологическую единицу ФЗ ЖКТ. Экспертным советом Римского консенсуса IV пересмотра были внесены изменения в диагностические критерии СРК. Согласно Римским критериям III среди тех пациентов, у которых отмечались длительные промежутки времени, в течение которых форма кала оставалась неизменной, диагностировали неклассифицируемую форму СРК.

Напротив, в Римских критериях IV пересмотра предложено при определении подтипа СРК учитывать только эпизоды изменения формы кала (неоформленный, водянистый или твердый, фрагментированный). Таким образом, группа лиц с неклассифицируемой формой СРК должна существенно уменьшиться. Помимо этого, из диагностических критериев СРК был исключен термин «дискомфорт». В Римских критериях III пересмотра под термином «дискомфорт» подразумевалась менее яркая симптоматика по сравнению с обозначаемой термином «абдоминальная боль». Тем не менее его практическая интерпретация широко варьировала в зависимости от трактовки данного термина пациентами разных стран. В связи с этим в Римских критериях IV пересмотра в качестве ключевого диагностического критерия СРК в совокупности с изменением консистенции кала и кратности дефекации было оставлено только определение «абдоминальная боль». В новой дефиниции СРК в редакции Римских критериев IV пересмотрена также частота появления абдоминальной боли (ранее она составляла 3 дня в месяц, теперь же — раз в неделю в течение последних 3 месяцев) [14].

Следует также отметить, что, согласно современной концепции патогенеза СРК, помимо измененной двигательной функции кишечника, висцеральной гипералгезии, расстройства адекватного ответа центральной нервной системы, постинфекционных последствий и психосоциальных расстройств, важная роль отводится нарушению барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки в результате генетической предрасположенности, изменений микробиоты или в результате стрессиндуцированной активации тучных клеток [15, 16, 17].

Диагноз СРК устанавливают при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV пересмотра, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии симптомов тревоги. СРК — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере раз

в неделю, которая характеризуется двумя или более признаками: связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и (или) формы кала. Данные симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности заболевания не менее 6 месяцев.

При классификации СРК в зависимости от характера изменений формы кала выделяют:

- СРК с запором (СРК-З): более чем в 25 % случаев дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 по Бристольской шкале, менее чем в 25 % — типам 6–7. В клинической практике может использоваться следующий вариант постановки диагноза: пациент сообщает, что у него отмечается преимущественно запор (типы 1–2 по Бристольской шкале форм стула);
- СРК с диареей (СРК-Д): более чем в 25 % случаев дефекаций форма кала соответствует типам 6–7 по Бристольской шкале, менее чем в 25 % — типам 1–2. В клинической практике может использоваться следующий вариант постановки диагноза: пациент сообщает, что у него наблюдается преимущественно диарея (типы 6–7 по Бристольской шкале);
- смешанный вариант СРК (СРК-М): более чем в 25 % случаев дефекаций форма кала соответствует типам 1–2 по Бристольской шкале и более чем в 25 % — типам 6–7. В клинической практике может использоваться следующий вариант постановки диагноза: пациент сообщает, что у него возникает как запор (более чем в ¼ всех дефекаций), так и диарея (более чем в ¼ всех дефекаций), что соответствует типам 1–2 и 6–7 по Бристольской шкале;
- неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н): жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но этого недостаточно для того, чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

Вышеуказанное деление различных подтипов СРК обусловлено

Таблица 2
Классификация СРК по степени тяжести

Клиническая характеристика	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Психологическая оценка	Опросник FBDSI (< 36) Опросник IBS-SSS (75–175)	Опросник FBDSI (36–109) Опросник IBS-SSS (175–300)	Опросник FBDSI (> 110) Опросник IBS-SSS (> 300)
Физиологические факторы	Нарушение моторики толстой кишки	Нарушение моторики толстой кишки и регуляции боли в центральной нервной системе	Нарушение регуляции боли в ЦНС
Психосоциальные аспекты	Нет или легкий психосоциальный дистресс	Психосоциальный дистресс средней тяжести	Тяжелый психосоциальный дистресс
Пол	Мужчины и женщины в равной степени	Чаше подвержены женщины	Женщины подвержены намного чаще
Возраст	Преобладают пациенты старшей возрастной группы	Пациенты молодой и старшей возрастных групп в равной степени	Преобладают пациенты молодой возрастной группы
Боли в животе	Легкие или интермиттирующие	Средней степени выраженности, частые	Тяжелые, очень частые или постоянные
Количество других соматических жалоб (соматизация)	1–3	4–6	≥ 7
Качество жизни, связанное со здоровьем	Высокое	Удовлетворительное	Низкое
Обращения за медицинской помощью (раз в год)	0–1	2–4	≥ 5
Ограничение активности в повседневной деятельности (дней в году)	Редко (0–15)	Периодически (15–50)	Часто или постоянно (> 50)
Нетрудоспособность (процент рабочего времени)	< 5	6–10	≥ 11

прежде всего тем, что эффективная терапия данной нозологии должна базироваться на понимании клинического варианта течения и степени тяжести заболевания у конкретного пациента [14, 18].

Несмотря на то что в настоящее время лечение зависит от подтипа СРК у пациента, в каждом конкретном случае патогенез заболевания может включать в себя разные механизмы, что может объяснять гетерогенные реакции на лечение [19].

В новых Римских критериях 2016 года большое внимание также уделено установлению тяжести течения ФЗ ЖКТ как основания для проведения соответствующего лечения. Поэтому при планировании терапии рекомендовано выделять группы больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФЗ ЖКТ. Классификация ФЗ ЖКТ на примере СРК представлена в табл. 2 [1].

Доля пациентов с течением легкой степени тяжести составляет примерно 40 % от всех больных ФЗ

ЖКТ, и данная категория пациентов чаще обращается именно к терапевту, а не к гастроэнтерологу. Симптоматика заболевания обычно представлена тошнотой, запорами. Болевые ощущения имеют минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или изменяется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В подобных случаях рекомендуется обучение пациента изменению образа жизни, модификация диеты (уменьшение потребления или исключение лактозы, сбраживаемых олиго-, ди- и моносахаридов, полиолов, жирной пищи, кофеина, алкоголя), ведение дневника питания.

Пациенты с течением средней степени тяжести (30–35 % случаев) чаще наблюдаются именно у гастроэнтерологов. У них часто имеется тесная связь между симптомами

и провоцирующими факторами, такими как погрешности в диете, путешествия или стресс. Для пациентов со средней степенью тяжести характерны жалобы на боли умеренной интенсивности, соматические или психологические сопутствующие заболевания, снижение трудоспособности и активности в повседневной деятельности. Для данной группы рекомендовано ведение дневника симптомов, что способствует участию пациента в лечении и чувству контроля над болезнью, может помочь выявить провоцирующие факторы (питания, образа жизни и т. д.), медикаментозное лечение в зависимости от преобладающей симптоматики и психотерапевтические методы лечения.

Доля пациентов с тяжелым течением заболевания составляет 20–25 %, в клинической картине преобладают выраженные и нередко рефрактерные симптомы. У данной группы пациентов часто имеется психопатологическая симптоматика,

существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультацией ко многим специалистам, помимо гастроэнтеролога, и им проводится большой объем диагностических исследований. В таких случаях должны назначаться дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не с требованиями больного, и должны ставиться реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли). Также необходимо повысить ответственность больного за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Обычно также проводят психологическое консультирование и назначают антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Именно мультидисциплинарный подход демонстрирует наибольший эффект при ведении больных данной категории [1, 20, 21].

Одной из главных проблем при лечении пациента с функциональным заболеванием желудочно-кишечного тракта является недостаточная эффективность фармакотерапии, существующей на данный момент, в то время как разработка новых вариантов лечения является сложной задачей из-за неоднородности патогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, слабой связи между патофизиологическими нарушениями и симптомами. В то же время, принимая во внимание ту решающую роль, которую играет кишечная микробиота в коммуникации между кишкой и мозгом (ось «микробиота — кишка — мозг»), получение препаратов, модулирующих кишечную микробиоту, следует считать многообещающей стратегией лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Список литературы

1. Drossman D. A. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. *Gastroenterology* 2016; 150: P. 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
2. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Барышников Н.В. Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения. *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 3. № 27 (324). С. 11–14.
3. Gerald Holtmann, Ayesha Shah, Mark Morrison. *Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview*. *Dig Dis* 2017; 35: P. 5–13. DOI: 10.1159/000485409.
4. Giada De Palma, Stephen M Collins & Premysl Bercik. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*. 2014 May 1; 5 (3). P. 419–429. DOI: 10.4161/gmic.29417.
5. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016) *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2017; 27 (1). С. 4–11.
6. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.А. Шептулин, Т.А. Лапина, А.С. Трухманов, И.М. Картавенко, В.А. Киприанис, О.З. Охлобыстина. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2017; 27 (1). С. 50–61.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2015; 4. С. 15–22.
8. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2016; 26 (4): 124–128.
9. Nicholas J. Talley. *Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy*. *Gut and Liver*, 2017; 11 (3). P. 349–357. DOI: 10.5009/gnl16055.
10. Miwa H, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Kondo T, Yamasaki T, Watari J. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*. 2019 Feb 14. DOI: 10.1007/s00535-019-01550-4.
11. А.В. Налетов. Современное представление о функциональной диспепсии в свете римского консенсуса IV. *Университетская Клиника*, 2017, 4 (25) Т. 1. С. 153–158.
12. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.О. Шульпекова, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин, А.С. Трухманов, Т.А. Лапина, А.А. Шептулин. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2018; 28 (3). С. 63–80.
13. Peter B. Cotton, Grace H. Elta, C. Ross Carter, Pankaj Jay Pasricha, Enrico S. Corazziari. *Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders*. *Gastroenterology* 2016; 150: P. 1420–1429. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
14. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.А., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Хаиф И.А., Чашкова Е.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2017; 27 (5). С. 76–93.
15. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren and Robin Spille. *Bowel Disorders*. *Gastroenterology* 2016; 150: P. 1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
16. Guy Boeckxstaens, Michael Camilleri, Daniel Sifrim, Lesley A. Houghton, Sigrid Elsenbruch, Greger Lindberg, Fernando Azpiroz, and Henry P. Parkman. *Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility — Sensation*. *Gastroenterology* 2016; 150: P. 1292–1304.
17. Е.И. Сас, Ю.П. Успенский. Возможности многоцелевой терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет* 2016, № 19. С. 71–73.
18. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010. № 1. С. 48–52.
19. Alexander C. Ford, Brian E. Lacy, and Nicholas J. Talley. *Irritable Bowel Syndrome*. *N Engl J Med* 376; 26 June 29, 2017. DOI: 10.1056/NEJMa1607547.
20. Ткач С.М. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии. *Сучасна гастроентерологія*, 2016; № 4 (90). С. 116–122.
21. Bonney Reed-Knight, Robyn Lewis Claar, Jennifer Verrill Schurman & Miranda A.L. van Tilburg. Implementing psychological therapies for functional GI disorders in children and adults. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2016, P. 981–984. DOI: 10.1080/17474124.2016.1207524.
22. Diana Serra, Leonor M. Almeida, Teresa C. P. Dinis. The Impact of Chronic Intestinal Inflammation on Brain Disorders: the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Molecular Neurobiology*, 2019, P. 1–11.
23. Brooks D. Cash. Emerging role of probiotics and antimicrobials in the management of irritable bowel syndrome. *Current Medical Research and Opinion*, 2014, P. 1405–1415. DOI: 10.1185/030077995.2014.908278.
24. Uday N. Shivaji, Alexander C. Ford. Beliefs about management of irritable bowel syndrome in primary care: cross-sectional survey in one locality. *Cambridge University Press*, 2014, P. 263–269. DOI: 10.1017/S1463423614000383.
25. Hans Raskov, Jakob Burchard, Hans-Christian Pommergaard, Jacob Rosenberg. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes*, 2016; 7 (5): 365–383. DOI: 10.1080/19490976.2016.1218585.
26. Leonilde Bonfrate, Jan Tack, Ignazio Grattagliano, Rosario Cuomo, Piero Portincasa. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013; 48: P. 995–1009. DOI: 10.3109/00365521.2013.799220.
27. Maura Corsetti & Peter Whorwell. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2016, P. 807–815. DOI: 10.1586/17474124.2016.1158099.
28. Hirokazu Fukui, Xin Xu, Hiroto Miwa. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul; 24 (3): P. 367–386. DOI: 10.5056/jnm18071.

Для цитирования. Успенский Ю.П., Гнуты А.А., Фоминых Ю.А., Мирзоев О.С. Современная парадигма функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: фокус внимания на функциональную диспепсию, дисфункцию сфинктера Одди и синдром раздраженного кишечника // *Медицинский алфавит*. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 24–29



М. А. Осадчук

Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии

М. А. Осадчук, д.м.н., проф., зав. кафедрой, заслуженный деятель науки России
Е. Д. Миронова, врач-ординатор

Кафедра поликлинической терапии института клинической медицины
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России,
 г. Москва



Е. Д. Миронова

Non-viral liver diseases: pathogenetic approaches to therapy

M. A. Osadchuk, E. D. Mironova

Fist Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени — хронические неинфекционные заболевания с крайне высокой распространенностью среди населения Земли. В настоящее время прослеживается тенденция к стремительному росту их количества с нередкой инвалидизацией больных и высокой потребностью в трансплантации печени. Нарушения основных обменных процессов в печени под влиянием экзогенных и эндогенных факторов являются отправной точкой в развитии алкогольной и неалкогольной патологии печени. В данном обзоре рассмотрены основные рекомендации по немедикаментозной и медикаментозной тактике ведения больных с заболеваниями печени невирусной этиологии с детальной характеристикой основных гепатопротекторов с акцентом на универсальные свойства силимарина.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, немедикаментозная и медикаментозная терапия, силимарин.

Summary

Alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease are chronic non-communicable diseases with an extremely high prevalence among the world's population. Currently, there is a tendency to a rapid increase in their number with frequent disability of patients and a high need for liver transplantation. Violations of the main metabolic processes in the liver under the influence of exogenous and endogenous factors are the starting point in the development of alcoholic and nonalcoholic liver pathology. This review discusses the main recommendations for non-drug and drug management of patients with liver diseases of non-viral etiology with a detailed description of the main hepatoprotectors with an emphasis on the universal properties of silymarin.

Key words: alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-drug and drug therapy, silymarin.

На современном этапе развития общества алкогольная болезнь печени (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) относятся к наиболее распространенным формам хронической патологии гепатобилиарной системы, которая наносит значительный финансовый ущерб системе здравоохранения. Так, прогнозируемая годовая экономическая потеря от болезней печени оценивается в 103 млрд долл. в США и 35 млрд евро в Великобритании, Германии, Франции и Италии вместе взятых [1]. Злоупотребление алкоголем не только приводит к развитию АБП [2, 3], но и определяет основную причину смертности среди всех заболеваний печени [3]. Так, ежедневное употребление от 30 до 50 г чистого алкоголя в течение 5 лет значительно увеличивает риск развития АБП. Стеатоз печени развивается у 90 % пациентов, которые

употребляют более 60 г, а цирроз печени — у 30 % пациентов с длительным употреблением более 40 г чистого алкоголя в день [4]. Только в США с 2004 по 2013 год число заболевших АБП увеличилось на 45 % [5], а число летальных случаев, вызванных злоупотреблением спиртных напитков, превысило число смертей от хронических заболеваний любой этиологии [6].

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом (МС) [7–9] и занимает одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний печени во всем мире [10]. В последние годы отмечается стремительный рост числа пациентов с НАЖБП: с 15 % в 2005 году до 25 % в 2010-м [11]. Это связано с резким ростом заболеваемости МС, ожирением и сахарным диабетом (СД) [12], а также с растущим потреблением

высококалорийной пищи и малоподвижным образом жизни [13]. Данная тенденция прослеживается не только в развитых странах, но и развивающихся. По современной оценке, в среднем около 25 % населения планеты заболевают НАЖБП. Их число варьирует от 13 % в Африке до 23 % в Европе и 32 % — на Ближнем Востоке [11]. В России НАЖБП имеет крайне широкое распространение и верифицируется у 37 % взрослого населения [14].

Клинико-гистологический фенотип заболевания простирается от неалкогольной жировой дистрофии печени (жировая инфильтрация в более чем 5 % гепатоцитов) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [15]. Приблизительно у 10–25 % пациентов с НАЖБП и АБП заболевание трансформируется в НАСГ, из них у 5–8 % в течение ближайших 5 лет развивается цирроз печени [16–18].

В конечном итоге на протяжении последующих 3 лет у 12,8% пациентов с циррозом печени будет обнаружена гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [11, 19]. Mittal Set *et al.* высказали опасения, что НАЖБП может predispose пациентов к развитию ГЦК, минуя стадию цирроза [20]. Современное медицинское научное сообщество отмечает быстро растущее число пациентов с терминальной стадией НАЖБП. Так, в США зафиксировано увеличение количества пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями печени, зарегистрированных в списке ожидания трансплантации, на 170% с 2004 по 2013 год, а НАЖП стала второй ведущей причиной пересадки печени после цирроза печени, ассоциированного с вирусом гепатита С [5]. В связи с этим прогнозируется, что в ближайшее десятилетие НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени [21–23].

В последние годы ученые ищут объяснение причин развития поражения печени среди злоупотребляющих алкоголем и потребляющих чрезмерное количество калорий при помощи изучения генетических особенностей заболеваний. Появляется все больше исследований, направленных на изучение ассоциации НАЖБП и АБП с полиморфизмом rs 738409 пататин-подобного фосфолипазного домена, содержащего аллель 3 гена *PNPLA3*. D. F. Mazo *et al.* сделали вывод, что у лиц с фенотипом GG *PNPLA3* в 3,29 раза повышен риск развития НАЖБП по сравнению с субъектами с фенотипом CC [24]. S. Grimaudo *et al.* выявили, что пациенты с НАЖБ, несущие *PNPLA3* rs738409 с вариантом фенотипа G>C, подвергаются большему риску смерти в результате развития фибротических изменений в печени [25]. Наличие аллеля *PNPLA3* GG тесно ассоциируется с тяжестью стеатоза и развитием фиброза печени. У данных лиц зафиксирована положительная корреляция с повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличием дислипидемии и инсулинорезистентности [24, 26].

НАЖБП и АБП тесно взаимосвязаны с развитием холелитиаза, поскольку имеют общие факторы риска. Достоверно известно, что МС и его проявления [27], а также употребление алкоголя [28, 29] влияют на развитие желчнокаменной болезни (ЖКБ). На фоне развития жирового и фиброзного поражения печени отмечаются различной степени выраженности нарушения функционирования гепатобилиарной системы. Y. Vakhrushev *et al.* при проведении сравнительного анализа спектра желчных кислот у лиц с НАЖБП и ЖКБ сделали вывод, что пусковой механизм в нарушении метаболизма желчных кислот заключен в печени. У заболевших с НАЖБП было зафиксировано уменьшение общего количества свободных желчных кислот, увеличение содержания конъюгированной желчной кислоты и повышение уровня холестерина в желчи, в результате чего происходит нарушение стабилизации желчи, что способствует формированию конкрементов в протоках и желчном пузыре [30].

Несмотря на огромное количество работ по изучению факторов риска, морфофункциональных и генетических особенностей при НАЖБП и АБП, до сих пор остается открытым вопрос о поиске наиболее эффективных методов терапии у пациентов с данной патологией. В исследовании, проведенном I. V. Maev *et al.*, которое включало в общей сложности 2843 взрослых пациентов с недавно диагностированным НАЖБП из 174 медицинских учреждений шести федеральных округов России, было установлено, что приблизительно 62% пациентов с НАЖБП и одним метаболическим компонентом не получали базовой терапии. Это крайне высокий показатель, который подчеркивает необходимость повышения знаний врачей о лечении метаболической коморбидности у пациентов с НАЖБП [31].

Современные методы лечения НАЖБП в основном направлены на профилактику компонентов МС, которые обязательно должны учитывать исключение вредных привычек питания и увеличение физической нагрузки, что способствует нивелированию

стеатоза, снижению уровня ферментов печени и улучшению гистологических показателей [32–34]. В дополнение к изменению образа жизни для лечения пациентов с НАЖБП существуют специальные медикаментозные методы лечения.

Помимо естественной потери веса при помощи физических нагрузок и диеты, используют лекарственный препарат, способствующий снижению веса, — орлистат. Он является ингибитором липазы, который предотвращает всасывание жира в печени и кишечнике, что приводит к потере веса, снижению уровня АЛТ и нивелированию стеатоза у пациентов с НАЖБП [35]. В случае, если пациенты не смогли уменьшить по меньшей мере 5% массы тела через 12 недель после начала терапии, необходимо отменить препарат. Важно, что продолжительность лечения не должна превышать года, так как существует вероятность развития дефицита жирорастворимых витаминов при продолжительной терапии [36].

Пациенты со стеатозом печени при наличии СД, как правило, нуждаются в коррекции уровня глюкозы крови. Метформин улучшает печеночную и периферическую резистентность к инсулину, уменьшает печеночный глюконеогенез, липогенез и реабсорбцию глюкозы из кишечника и увеличивает окисление жирных кислот [37, 38]. Однако препарат может вызывать некоторые незначительные желудочно-кишечные побочные эффекты, и иногда у пациентов с почечной недостаточностью наблюдается лактоацидоз. Использование метформина в качестве монотерапии носит дискуссионный характер и рассматривается в качестве составляющего компонента мультитерапии при лечении пациентов с НАЖБП.

Липидоснижающие препараты необходимы многим пациентам с НАЖБП, поскольку они имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [39–41]. Статины входят в число наиболее часто используемых липидоснижающих лекарственных препаратов и эффективны при длительном приеме с целью снижения риска возникновения коронарных

и сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемиями [42, 43]. В проведенных исследованиях зафиксирован гепатопротективный эффект статинов у пациентов с НАЖБП [44–46]. С другой стороны, в ряде случаев назначение статинов лицам с хроническими заболеваниями печени может приводить к повышению уровня АЛТ и АСТ, а пациенты, имеющие заболевания печени, могут подвергаться повышенному риску гепатотоксичности [47, 48].

Антиоксиданты снижают окислительный стресс и применяются в качестве одного из компонентов терапии пациентов с НАЖБП. В многочисленных работах продемонстрировано как улучшение функции печени при назначении витамина Е, так и снижение уровня маркеров окислительного стресса [49–51]. Однако такая терапия пациентов со стеатозом и фиброзом печени требует дальнейшего изучения, поскольку эффективность витамина Е у лиц с заболеваниями печени имеет недостаточную доказательную базу [52].

Обетихоловая кислота представляет собой модифицированные желчные кислоты, которые улучшают чувствительность к инсулину [53, 54] и снижают уровень триглицеридов в сыворотке [54]. Однако данная кислота у значительного числа пациентов вызывает кожный зуд, что ограничивает ее применение в клинической практике.

В литературе приводятся данные о применении пиоглитазона у пациентов с НАЖБП. Предполагается, что комбинированная терапия пиоглитазоном с рофлумаилом дает аддитивные противовоспалительные и гепатопротекторные эффекты. Однако возможные побочные проявления пиоглитазона связаны с развитием остеопении, задержкой жидкости и увеличением массы тела, а при применении данного препарата более 2 лет возрастает риск развития рака молочной железы [55].

Таким образом, в настоящее время многие перспективные методы лечения НАЖБП находятся в стадии разработки и требуют дальнейшего изучения с целью выявления как положительных, так и нежелательных эффектов.

При АБП также необходима коррекция образа жизни, а именно диетотерапия и воздержание от употребления алкоголя [56]. Отказ от приема алкоголя может уменьшить степень токсического поражения печени и улучшить выживаемость пациентов с циррозом или декомпенсированной печеночной недостаточностью. В случае развития острого алкогольного гепатита, который является наиболее серьезным проявлением АБП, необходимо назначение стероидов [56, 57], при отсутствии ответа на данную терапию смертность достигает 50 % [58].

У лиц, инфицированных вирусным гепатитом С, изменяется клеточный иммунитет, усиливаются окислительные повреждения свободных радикалов. Взаимодействие с алкоголем стимулирует репликацию вируса [59, 60], в результате происходит стремительное развитие повреждения печени, что приводит к развитию ГЦК [61, 62]. К сожалению, комбинация вирусного гепатита С и АБП с тяжелыми гистологическими признаками часто встречается у лиц молодого возраста.

Как правило, пациенты с АБП недостаточно потребляют пищевые продукты с нормированным содержанием белка, и тяжесть заболевания часто коррелирует со степенью истощения [63]. Согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, пациентам с АБП необходимо потреблять от 1,2 до 1,5 г белка на кг веса пациента в день и от 35 до 40 ккал/кг веса пациента в день [65]. Стоит отметить, что этот тип истощенных пациентов предрасположен к инфекциям, поэтому рекомендуется эмпирическое лечение антибиотиками.

Алкоголь вызывает окислительный стресс, увеличивает количество активных форм кислорода и снижает уровень эндогенных антиоксидантов [66]. Однако в настоящее время все исследования у больных с АБП по использованию антиоксидантов (таких как лецитин, β -каротин, витамин С, витамин Е, аллопуринол, десферикс, витамин А и N-ацетилцистеин), взятых

отдельно или в комбинации со стероидами, свидетельствуют об их неэффективности [67, 68].

Под влиянием алкоголя изменяется кишечная микрофлора, которая играет определенную роль в патогенезе АБП. В связи с повышенной проницаемостью кишечника, вызванной приемом алкоголя, кишечные антигены достигают печени и стимулируют синтез и секрецию основных воспалительных цитокинов [69]. Это дало основание использовать пробиотики и антибиотики для восстановления нормальной флоры кишечника у пациентов с АБП [70, 71, 72]. Среди антибиотиков чаще используют рифаксимин, биохимическое производное рифамицина, который уменьшает уровень кишечного эндотоксина и системного воспаления и способствует снижению венозного давления у пациентов с алкогольным декомпенсированным циррозом печени [72]. Таким образом, нормализация микрофлоры кишечника пробиотиками и антибиотиками может стать потенциальным терапевтическим подходом в лечении пациентов с АБП.

Результаты нескольких исследований дают обнадеживающий эффект при терапии АБП стволовыми клетками, что может стать потенциальным прорывом в данном направлении [73–78]. Тем не менее преимущества и безопасность применения стволовых клеток у данных пациентов должны быть подтверждены в крупномасштабных рандомизированных исследованиях.

Для лечения неинфекционных заболеваний печени активно применяют растительные препараты. Одним из наиболее перспективных в этом направлении считается гепатопротектор силимарин (Силимар®). Препарат выпускается в форме 100 мг (активное вещество — силимар экстракт сухой [расторопши экстракт сухой] с содержанием суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и абсолютно сухое вещество 65 %). Высокое содержание силибина благодаря запатентованной технологии его производства в лекарственном субстрате Силимар® позволяет достигнуть большей лекарственной эффективности по сравнению с аналогичными

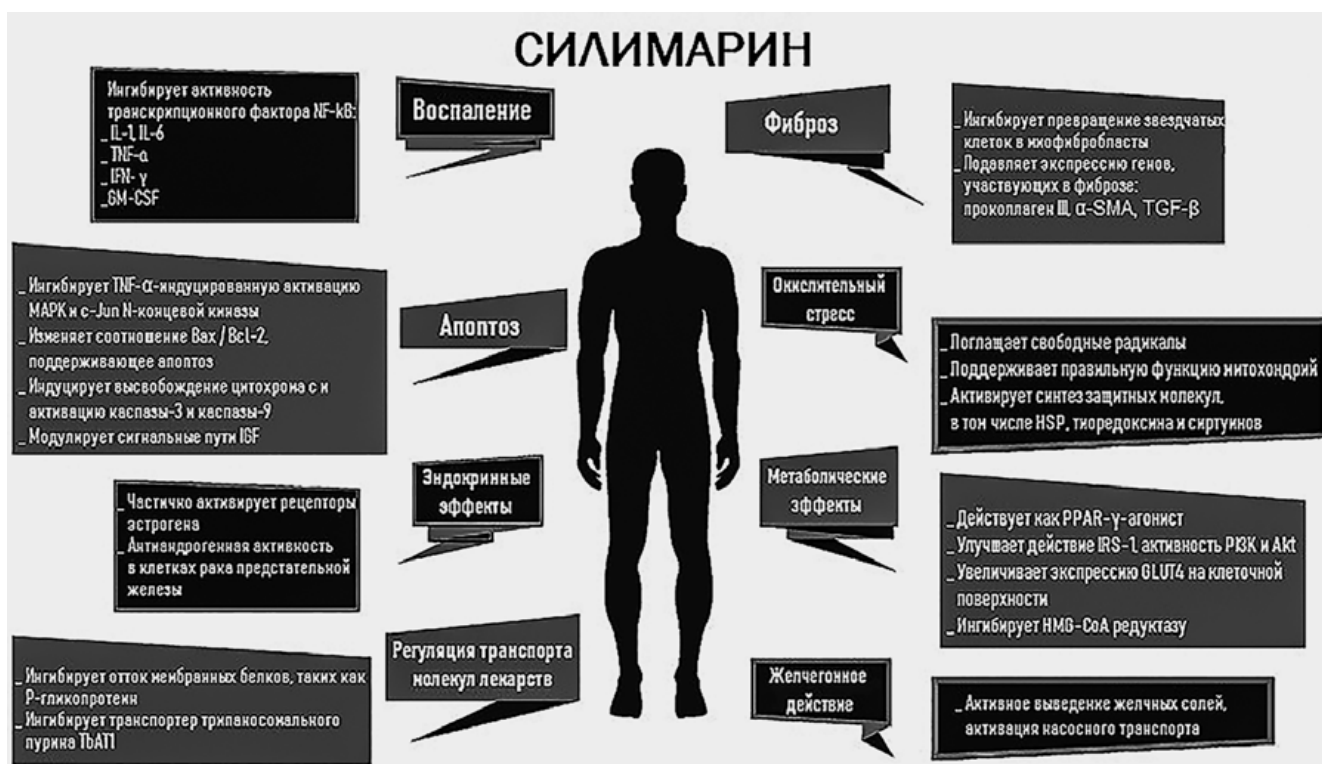


Рисунок. Различные терапевтические эффекты силимарина [93].

Примечание: IL-1/6 — интерлейкин 1/6; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IFN-γ — интерферон-γ; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; Bax — bcl-2-подобный белок 4; Bcl-2 — В-клеточная лимфома 2; IGF — инсулиноподобный фактор роста; α-SMA — актин α-гладких мышц; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β; HSP — белки теплового шока; PPAR-γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисомы γ; PI3K — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа; Akt — протеинкиназа B; IRS-1 — субстрат-рецептор инсулина-1, HMG-CoA — 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А; GLUT 4 — транспортер глюкозы типа 4.

препаратами, что в максимальной степени удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к гепатопротекторам. Вот почему препараты силимарина принимают до 30–40% пациентов с заболеваниями печени в большинстве стран мира. Результаты научных исследований позволяют понять механизмы, посредством которых силимарин (Силимар®) взаимодействует с различными тканями. Силимарин (Силимар®) — сенситизатор инсулина, поскольку способен уменьшать внутрипеченочное накопление жира, лобулярное воспаление, а также улучшать показатели модели гомеостаза — индекс IR (HOMA-IR) и тест на толерантность к инсулину (ITT) [79]. Кроме того, силимарин (Силимар®) играет важную роль в уменьшении накопления висцерального жира, в индукции липолиза посредством транскрипции гена жировой триглицеридной липазы (ATGL) и ингибировании глюконеогенеза для сайленсинга не-

которых генов, участвующих в вышеупомянутом метаболическом пути [79]. Метаболическая активность силимарина (Силимар®) проявляется через модуляцию генов, участвующих в метаболизме липидов, а также в контроле окислительного стресса. Применение силимарина в течение 4 недель у мышей с ожирением показало снижение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, а также уменьшение внутрипеченочного накопления липидов [80]. Силимарин (Силимар®) обладает противовоспалительным действием благодаря отключению провоспалительных сигналов, происходящих от активации ядерного фактора-κВ (NF-κB), участвующих в индукции синтеза цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин (IL)-1, IL-6 и гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF) [81, 82]. Кроме

того, силимарин (Силимар®) участвует в индуцировании апоптоза клеток [83]. Силимарин (Силимар®) обладает желчегонным действием и может рассматриваться как препарат выбора у лиц, перенесших холестэктомия [84–86]. Антиоксидантная активность силимарина (Силимар®) обусловлена его способностью действовать в качестве ингибитора поглощения свободных радикалов и перекисного окисления липидов [87–89]. Силимарин (Силимар®) эффективно препятствует фиброгенетическому процессу [90] благодаря цитопротекторному и антиоксидантному эффектам. Уменьшение некроза клеток, обычно связанное с хроническими воспалительными состояниями, вызывает незначительное высвобождение факторов, способных активировать звездчатые клетки, включая трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), TNF-α, IL-1, IL-6. В результате происходит разрушение порочного круга, который усиливает

воспаление. В связи с этим Силимарин (Силимар®) способен противодействовать фиброзу [91].

Доказано, что эффективная доза Силимара® в терапии гепатита — 100 мг три раза в день за полчаса до еды. Величина суточной дозы и кратность приема препарата обусловлены его фармакодинамикой и фармакокинетикой. Дозы и продолжительность терапии Силимара® определяются элиминацией или блокированием действия повреждающего агента. При ликвидации или блокировании действия этиологического фактора продолжительность терапии составляет 3 месяца. В случае сохранения действия этиологического фактора или развития цирроза печени пациентам показан длительный прием препарата Силимар® 100 мг — 6–12 месяцев и более. С профилактической целью показан прием препарата от 3 до 6 месяцев в дозировке 70 мг. При минимальной (уровень АЛТ превышает нормальные значения не более чем в три раза) или умеренной степени (АЛТ превышает норму не более чем в 10 раз) активности гепатита Силимар® может применяться в качестве монотерапии либо в комбинации с другими этиологическими или патогенетическими методами лечения.

Приведенные выше данные подчеркивают, что применение Силимара® эффективно при всех заболеваниях печени, в том числе НАЖБП и АБП. Стоит отметить, что препарат безопасен и при длительной (до года) терапии. При анализе побочных эффектов силимарина с 2004 по 2012 год у пациентов с хронических гепатитом специалисты Управления по санитарному контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) выяснили, что прием препарата даже в высоких дозах может вызвать лишь легкий слабительный эффект [92].

Список литературы

1. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. // *Hepatology*. 2016; 64 (5): 1577–1586.
2. Gao B, Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. // *Gastroenterology*. 2011; 141 (5): 1572–1585.

3. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoen-sap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. // *Lancet*. 2009; 373 (9682): 2223–2233.
4. Yousaf S, Patel R. Alcoholic Liver Disease. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.; 2019.
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. // *Gastroenterology*. 2015; 148 (3): 547–555.
6. Alcohol-Related Disease Impact. Accessed September 22, 2019. Available from: ncdd.cdc.gov/DPH_ARDI/default/default.aspx.
7. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (28): 9330–9337.
8. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 9072–9089.
9. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Incidence and Impact on Metabolic Burden and Death: a 20 Year-Community Study. // *Hepatology*. 2018; 67 (5): 1726–1736.
10. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34 (3): 274–285.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. // *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84.
12. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: Prevention and planning. // *World J Hepatol*. 2015; 7 (13): 1788–1796.
13. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Where do we Stand? An Overview. // *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22 (2): 91–105.
14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторной практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2015; 25: 31–8.
15. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. // *Hepatology*. 2011; 54 (1): 344–353.
16. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. // *Hepatology*. 2006; 44 (4): 865–873.
17. Milić S, Štimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. // *Dig Dis*. 2012; 30 (2): 158–162.
18. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. // *J Hepatol*. 2003; 38 (3): 257–265.
19. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (12): 1342–1359.e2.
20. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 124–131.e1.
21. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. // *Gastroenterology*. 2011; 141 (4): 1249–1253.
22. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. // *J Hepatol*. 2013; 59 (4): 859–871.
23. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. // *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48 (6): 467–473.
24. Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. // *Ann Hepatol*. 2019; 18 (3): 466–471.
25. Grimaudo S, Pipitone RM, Pennisi G, et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. August 2019.
26. Karoli R, Fatima J, Singh PS, et al. Association of Genetic Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance—Are we Different? // *J Assoc Physicians India*. 2019; 67 (3): 34–38.
27. Ahmed F, Baloch Q, Memon ZA, Ali I. An observational study on the association of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. // *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 17: 7–13.
28. Kratz W, Kächele V, Mason RA, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (9): 953–958.
29. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, Miquel JF, Nervi F. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1999; 3 (6): 241–246.
30. Vakhrushev YM, Lukashovich AP, Penkina IA, Suchkova EV. Comparative analysis of bile acid spectrum in non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. // *Ter Arkh*. 2019; 91 (2): 48–51.
31. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova E, Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. // *BMJ Open Gastroenterol*. 2019; 6 (1).
32. Zhang H-J, He J, Pan L-L, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. // *JAMA Intern Med*. 2016; 176 (8): 1074–1082.
33. Cho J-Y, Chung T-H, Lim K-M, Park H-J, Jang J-M. The impact of weight changes on nonalcoholic fatty liver disease in adult men with normal weight. // *Korean J Fam Med*. 2014; 35 (5): 243–250.
34. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. // *J Hepatol*. 2017; 67 (4): 829–846.
35. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (5): 639–644.
36. European Medicine Agency. Xenical 120 mg Summary of Product Characteristics. Accessed September 22, 2019. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf.
37. Corey KE, Vuppulanchi R. Assessment and management of comorbidities (including cardiovascular disease) in patients with non-alcoholic fatty liver disease. // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2012; 1 (4): 114–116.
38. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (2): 172–182.
39. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. // *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (7): 1724–1745.

СИЛИМАР®

таблетки из экстракта плодов расторопши пятнистой

- препятствует разрушению клеточных структур печени
- ускоряет восстановление клеток печени
- применяется и после удаления желчного пузыря
- 1 таблетка содержит оптимальную терапевтическую дозу

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- токсические повреждения печени, в том числе лекарственные и алкогольные;
- хронические воспалительные заболевания печени, в том числе гепатиты вирусного происхождения;
- хронические интоксикации, в том числе профессиональные;
- длительный прием лекарств и алкоголя;
- цирроз печени (в комплексной терапии);
- состояние после перенесенного гепатита.



АО «Фармцентр ВИЛАР», тел. (499) 519-30-88

www.vilar.su; www.silimar.ru

Здоровье в гармонии с природой®

40. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Angelico F. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: epidemiological, clinical and pathophysiological evidences. // *Intern Emerg Med*. 2012; 7 Suppl 3: S291–296.
41. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // *Atherosclerosis*. 2013; 230 (2): 258–267.
42. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. // *Circulation*. 2011; 123 (15): 1622–1632.
43. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1): CD004816.
44. Nseir W, Mahamid M. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review. // *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15 (3): 305.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (6): 811–826.
46. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. // *Am J Gastroenterol*. 2011; 106 (1): 71–77.
47. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25 (10): 1135–1151.
48. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. // *Pharmacol Rev*. 2012; 64 (1): 102–146.
49. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. // *Hepatology*. 2003; 38 (2): 413–419.
50. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (11): 2485–2490.
51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. // *N Engl J Med*. 2010; 362 (18): 1675–1685.
52. Shu X, Zhang L, Ji G. Vitamin E Therapy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *IJCM*. 2014; 05 (03): 87–92.
53. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. // *Ann Transl Med*. 2015; 3 (1): 5.
54. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology*. 2013; 145 (3): 574–582.e1.
55. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. // *Diabetes Care*. 2011; 34 (4): 916–922.
56. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. // *Liver Int*. 2015; 35 (9): 2072–2078.
57. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. // *Gut*. 2011; 60 (2): 255–260.
58. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. // *N Engl J Med*. 2009; 360 (26): 2758–2769.
59. Chen CM, Yoon Y-H, Yi H, Lucas DL. Alcohol and hepatitis C mortality among males and females in the United States: a life table analysis. // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31 (2): 285–292.
60. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. // *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30 (11): 1113–1118.
61. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. // *Hepatology*. 1997; 26 (3): 579–584.
62. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3 (11): 1150–1159.
63. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. // *Alcohol Clin Exp Res*. 1995; 19 (3): 635–641.
64. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23 (11): 982–989.
65. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. // *Clin Nutr*. 2006; 25 (2): 285–294.
66. Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. // *Hepatology*. 2006; 43 (2 Suppl 1): S63–74.
67. Nguyen T-H, Jacobs P, Hanrahan A, et al. Health care costs of persons with newly diagnosed hepatitis C virus: a population-based, observational study. // *J Viral Hepat*. 2008; 15 (9): 634–640.
68. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. // *J Hepatol*. 2007; 47 (2): 277–283.
69. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. // *Clin Mol Hepatol*. 2012; 18 (4): 337–346.
70. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. // *Alcohol*. 2008; 42 (8): 675–682.
71. Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. // *Chin J Dig Dis*. 2004; 5 (2): 64–67.
72. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (9): 992–999.
73. Aurich H, Sgoddard M, Kaltwasser P, et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo. // *Gut*. 2009; 58 (4): 570–581.
74. Jang YO, Kim YJ, Baik SK, et al. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. // *Liver Int*. 2014; 34 (1): 33–41.
75. Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. // *Stem Cells*. 2006; 24 (10): 2292–2298.
76. Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. // *Cell Stem Cell*. 2012; 10 (5): 544–555.
77. Kuo TK, Hung S-P, Chuang C-H, et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. // *Gastroenterology*. 2008; 134 (7): 2111–2121, 2121.e1–3.
78. Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. // *J Gastrointest Cancer*. 2010; 41 (1): 17–23.
79. Yao J, Zhi M, Gao X, Hu P, Li C, Yang X. Effect and the probable mechanisms of silibinin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. // *Braz J Med Biol Res*. 2013; 46 (3): 270–277.
80. Ni X, Wang H. Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). // *Am J Transl Res*. 2016; 8 (2): 1073–1081.
81. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (13): 5995–5999.
82. Saliou C, Valacchi G, Rimbach G. Assessing bioflavonoids as regulators of NF-kappa B activity and inflammatory gene expression in mammalian cells. // *Meth Enzymol*. 2001; 335: 380–387.
83. Yoo HG, Jung SN, Hwang YS, et al. Involvement of NF-kappaB and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells. // *Int J Mol Med*. 2004; 13 (1): 81–86.
84. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. // *Forsch Komplementmed*. 2007; 14 (2): 70–80.
85. Lorenz D, Mennicke WH. [Elimination of drugs in cholecystectomized patients. Studies with silymarin in patients with extrahepatic complications]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1981; 3 Suppl 1: 103–106S.
86. Schandlik R, Gatti G, Perucca E. Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silybin and silymarin in cholecystectomy patients. // *Arzneimittelforschung*. 1992; 42 (7): 964–968.
87. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. // *Am J Gastroenterol*. 1998; 93 (2): 139–143.
88. Loguercio C, Federico A, Trappolere M, et al. The effect of a silybin — vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. // *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (9): 2387–2395.
89. Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. // *Phytomedicine*. 2007; 14 (2–3): 129–135.
90. Clichici S, Olteanu D, Nagy A-L, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl₄-treated rats. // *J Med Food*. 2015; 18 (3): 290–298.
91. Stanca E, Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G, Siculella L, Giudetti AM. Down-regulation of LPCAT expression increases platelet-activating factor level in cirrhotic rat liver: potential anti-inflammatory effect of silybin. // *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832 (12): 2019–2026.
92. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. // *Planta Med*. 2012; 78 (13): 1458–1477.
93. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. // *Molecules*. 2017; 22 (2).

Для цитирования. Осадчук М.А., Миронова Е.Д. Невирусные заболевания печени: патогенетические подходы к терапии // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 30–36



Неалкогольная жировая болезнь печени — драматическое последствие ожирения



В.А. Ахмедов

В.А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинский реабилитации ДПО

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Nonalcoholic fatty liver diseases as dramatic consequence of obesity

V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

На фоне высокой распространенности ожирения в популяции неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от наличия традиционных факторов. ССЗ и НАЖБП имеют общие факторы риска, в том числе инсулинорезистентность (периферическую и печеночную), атерогенная дислипидемия, абдоминальное ожирение. В данной статье представлены современные взгляды на механизмы формирования ССЗ у больных НАЖБП, а также представлены современные методы диагностики фиброза печени как основного фактора риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, неинвазивные маркеры фиброза, эластография, биопсия.

Summary

Against the backdrop of the high prevalence of obesity in the population, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a serious problem for modern health care. NAFLD is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVD), regardless of the presence of traditional factors. CVD and NAFLD have common risk factors, including insulin resistance (peripheral and hepatic), atherogenic dyslipidemia, and abdominal obesity. This article presents modern views on the mechanisms of CVD formation in patients with NAFLD, as well as modern methods for the diagnosis of liver fibrosis as the main risk factor for the development of cardiovascular catastrophes.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, non-invasive markers of fibrosis, elastography, biopsy.

В последние годы отмечается возрастание интереса к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что в первую очередь обусловлено увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран. Ежегодно по меньшей мере 2,8 миллиона взрослых умирают от причин, связанных с избыточной массой тела и ожирением [1]. В среднем НАЖБП встречается у 20–33 % взрослого населения, этот показатель варьирует в различных странах [2].

Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 было включено всего 30 754 человека, из них женщины составили 56 % (17 208 человек), средний возраст участников исследования — $47,8 \pm 16,4$ года. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляла 27,0 %, при

этом лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3 % был отмечен стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в возрастных группах 50–59 (31,1 %), 40–49 (23,6 %) и 60–69 лет (18,1 %). Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (второго типа по Фридрихсену) — 75,9 %, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % пациентов [3].

НАЖБП — заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствии злоупотребления алкоголем (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г для женщин) [4]. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Кроме того, НАЖБП диагностируют только в том случае, если пациент не принимает лекарственных препаратов, которые могут стать причиной вторичного стеатоза, не имеет

наследственных заболеваний, приводящих к микро- или макровезикулярному стеатозу печени, из чего следует, что проблема диагностики НАЖБП является сложной и может быть длительной [5].

Главная особенность НАЖБП — это отсутствие симптомов. Болезнь часто выявляется случайно, на основании лабораторных или инструментальных тестов [6].

В настоящее время патогенез прогрессирования НАЖБП до НАСГ представляет собой сложный процесс, который в литературе описан как теория множественных ударов. Основными пусковыми факторами являются стеатоз, липотоксичность и воспаление [7].

Стеатоз возникает в результате взаимодействия таких факторов, как генетика, характер и структура питания, качественный и количественный состав кишечного микробиома [8]. У пациентов с ожирением свободные жирные кислоты (СЖК) откладываются не только в жировой, но и в скелетной, мышечной

и печеночной тканях, где проходят реэтерификацию. Поступление СЖК в гепатоциты возможно за счет белка, связывающего СЖК и транслоказы СЖК, уровень которых у пациентов с ожирением повышен. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триацилглицеридов, которые аккумулируются в печени и приводят к развитию стеатоза [9]. СЖК образуются в гепатоцитах из глюкозы, а также могут поступать в печень из жировой ткани. Далее они либо окисляются в митохондриях, либо преобразовываются обратно в триацилглицериды для экскорта в крови в составе липопротеинов очень низкой плотности. При нарушении путей удаления СЖК последние могут способствовать образованию липотоксичных соединений (диацилглицеридов, церамидов, лизофосфатидилхолина), которые приводят к нарушению функции органелл, в основном митохондрий и эндоплазматического ретикула [10]. Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора NF- κ B в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины -1, -6 [6, 10, 11]. В свою очередь цитокины активируют печеночные макрофаги, что приводит к опосредованному воспалению печеночной ткани.

НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от наличия традиционных факторов [12].

В последнее десятилетие обсуждается роль НАЖБП как заболевания, определяющего не столько тяжесть поражения печени, сколько связанного с развитием и прогрессированием кардиоваскулярной патологии. Опубликованные мета-анализы свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП увеличивает общую смертность на 5,7%, в основном от сердечно-сосудистых катастроф [13]. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение.

ССЗ и НАЖБП имеют общие факторы риска, в том числе инсулинорезистентность (периферическую и печеночную), атерогенную дислипидемию, абдоминальное ожирение [14]. В целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием субклинических маркеров ССЗ показано, что у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП наблюдаются эндотелиальная дисфункция, нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий по сравнению с пациентами без НАЖБП [15, 16].

При этом положительная корреляционная связь была выявлена между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии и выраженностью гистологических изменений НАЖБП независимо от наличия других факторов кардиометаболического риска [17]. Интересны результаты исследования Fallo с соавт., показавших, что у пациентов с НАЖБП значимо выше степень гипертрофии левого желудочка. У этих больных уровень активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) выступил в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений [18]. Три крупных перекрестных исследования (всего более 20 тысяч участников) из Восточной Азии показали, что НАЖБП, выявляемая сонографически, независимо ассоциируется (после корректировки других факторов риска ИБС) с наличием заболевания коронарных артерий [19].

В работе Lee с соавт. в ходе большого популяционного исследования (21 335 включенных в скрининговое исследование здоровых лиц со средним возрастом 41 год) показано, что у 2385 пациентов были выявлены признаки субклинического атеросклероза по данным оценки кальциевого индекса (КИ) методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Доля пациентов с высоким КИ была отмечена в группе пациентов с абдоминальным ожирением. После корректировки показателей по возрасту, наличию в анамнезе СД, артериальной гипертензии, указанию на курение и низкую физическую ак-

тивность было показано, что НАЖБП является независимым маркером субклинического атеросклероза по величине КИ [20].

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: атерогенная дислипидемия и дисфункция эндотелия. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. В условиях избыточного поступления СЖК в печень функционально измененные гепатоциты начинают синтезировать большое количество ТГ, ХС-ЛПОНП и аполипопротеина В, запуская развитие атерогенной дислипидемии. Повреждение интимы артерий при НАЖБП опосредовано окисленными ЛПНП, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота [17, 18, 21, 22].

В качестве одного из патогенетических факторов, способных вызвать многочисленные клинко-лабораторные феномены, наблюдаемые при НАЖБП, рассматривается изменение состава кишечного микробиома и связанная с этим эндотоксинемия [23, 24, 25]. Транслокация бактерий способна повышать уровень эндотоксинемии, что обуславливает высокие уровни эндотоксина в портальном кровотоке, создаются условия для активации купферовских клеток с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, которые запускают процессы атерогенеза в сосудистой стенке [23, 25, 26]. Образующиеся в результате липолиза висцеральной жировой ткани свободные жирные кислоты (СЖК) поступают непосредственно в воротную вену, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) [10, 21, 22, 27]. Снижается также содержание липопротеидов высокой плот-

ности. СЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Повреждение клеточных мембран усиливает инсулинорезистентность (ИР), что способствует дальнейшему развитию гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и гиперлипидемии. В подобных условиях происходят повреждение эндотелиоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что и способствует развитию атеросклероза [12, 28, 29].

Печень является источником продукции биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Под действием провоспалительных цитокинов повышается синтез печенью С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы воспаления [1, 4, 10, 21, 22]. Было показано, что уровни фибриногена и С-реактивного белка, которые являются известными факторами развития ССЗ, статистически значимо повышены у пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [12, 17, 18].

Поскольку НАЖБП является ранним предиктором высокого риска сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета второго типа (СД-2), чрезвычайно важно найти доступные методы скрининга данной патологии с целью последующей диспансеризации пациентов и оценки эффективности лечения.

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени является пункционная биопсия с гистологическим исследованием материала печени, при оценке которой применяют шкалу оценки выраженности фиброза печени — систему METAVIR или индекс Knodell [4–6, 8]. Однако при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени, что в первую очередь может быть связано с получением малоинформативного материала, а также пункционная биопсия печени является инвазивным методом, вследствие которого возможно развитие осложнений (кровотечение,

подкапсульные гематомы печени и др.), небезопасных для пациента. Учитывая это, представляет определенные трудности оценка динамики фиброзирования с помощью биопсии. Поэтому в настоящее время предпочтение отдается неинвазивным методам оценки фиброза печени, таким как эластометрия и сывороточные маркеры фиброза [4, 6, 8].

Эластография — актуальный метод исследования благодаря своей доступности. Различают два вида: компрессионную и на основе сдвиговой волны [4, 8]. Для оценки результатов компрессионной эластографии печени используется индекс фиброза печени LFI (Liver Fibrosis Index), который рассчитывается автоматически на основе формулы, учитывающей большое количество параметров. При эластографии сдвиговой волны на аппарате «Фиброскан» регистрируют скорость проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани для получения абсолютных значений жесткости ее паренхимы. Но существуют факторы, влияющие на диагностическую точность данного метода, например у 6% пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 28 кг/м², эластометрия оказалась неинформативной, что связано с особенностями распространения звуковой волны в жировой ткани.

Сывороточная панель FibroTest включает пять биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин [1, 4]. К особенностям этого теста относится возможность прогнозирования осложнений и смертельных исходов у пациентов, но в связи с большой стоимостью он ограничен в применении.

Также в качестве неинвазивных методов исследования фиброза печени используются прямые и косвенные серологические маркеры [6, 10, 30, 31]. Прямые маркеры характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса — фиброгенез и фибринолиз — и обладают высокой специфичностью и чувствительностью.

Классификация прямых серологических маркеров фиброза печени (N. H. Afdhal, 2004):

1. коллаген: карбокситерминальный пептид коллагена I типа; аминокситерминальный пептид коллагена III типа; коллаген IV типа;
2. гликопротеины, полисахариды: гиалуроновая кислота; ламинин и его фрагменты; YKL-40;
3. коллагеназы и их ингибиторы: металлопротеиназы; тканевые ингибиторы металлопротеиназ;
4. цитокины: трансформирующий фактор роста β ; фактор роста тромбоцитов.

Наиболее изученным биомаркером является гиалуроновая кислота, повышение уровня которой отмечается при заболеваниях печени, сопровождающихся фиброзом [32].

Непрямые серологические тесты позволяют выявить нарушение функции печени, так как данные маркеры высвобождаются при наличии воспалительного процесса в печени. Наиболее специфичными и чувствительными индикаторами повреждения (воспаление и некроз) являются АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза) и их соотношение — коэффициент де Ритиса (при фиброзе печени превышает единицу). Количество тромбоцитов отражает выраженность гиперспленизма. Также к непрямым маркерам относят показатели острофазной воспалительной реакции — гаптоглобин, α 2-макроглобулин, аполипротеин А1, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТП) [21, 22, 30, 33].

В настоящее время используют методики определения функциональной активности печени, ее функционального резерва с помощью изотопных дыхательных тестов, которые, будучи неинвазивными, безопасными и легко воспроизводимыми, дают возможность оценки фиброза печени в динамике. Дыхательный тест с применением изотопа углерода, меченого метацином, или ¹³C-метацетин — дыхательный тест (¹³C-МДТ) был впервые описан Krumbiegel и др. в 1985 году. ¹³C-МДТ представляет собой неинвазивный метод с высокой чувствительностью и специфичностью. Он основан на способности ферментной системы гепатоцитов (цитохром P450, изоформа 1A2)

метаболизировать вещества, меченые стабильным изотопом углерода (^{13}C) [34]. Динамические дыхательные тесты могут обнаружить конкретные изменения различных метаболических путей. Siddiqui с соавт. объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: ^{13}C -МДТ и ^{13}C -октаноат — дыхательный тест (ОДТ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции. Оба механизма увеличивают окислительный стресс и, очевидно, участвуют в патогенезе НАСГ. Неинвазивный ОДТ позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ, а МДТ может предсказать стадию фиброза печени.

Заключение

НАЖБП представляет серьезную проблему для современного здравоохранения ввиду широкого распространения в популяции ожирения. Учитывая общность патогенетических факторов, у большинства пациентов НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития и прогрессирования ССЗ. На сегодняшний день механизмы формирования ССЗ у больных НАЖБП до конца не изучены, тем не менее установлено, что предиктором смертности от сердечно-сосудистых катастроф при НАЖБ является именно стадия фиброза, диагностике которой необходимо уделять пристальное внимание.

Список литературы

- Neuschwander-Tetri B. A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017; 14 (1): 45.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62 (1): S47–64.
- Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014; 24 (4): 32–38.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени. Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
- Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 20–7.
- Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 128–133.
- Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313 (22): 2263–73.
- Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт. 2017.
- Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease — current status and future directions. *J Dig Dis* 2015; 16 (10): 541–7.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 1 (124): 132–137.
- Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 49: 608–612.
- Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 645–50.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1724–1745.
- Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, Tanaka M, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Oda Y, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008; 72: 618–625.
- Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, Kim YJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*. 2012; 56: 605–613.
- VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, Terry JG, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis*. 2014; 235: 599–605.
- Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 2729–2735.
- Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1855–1860.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1724–1745.
- Lee M. K., Park H. J., Jeon W. S., Park S. F., Park C. Y., Lee W. Y., Oh K. W., Park S. W., Rhee E. J. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 88.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7: 51–54.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013; 10 (3): 125–129.
- Wong V. W., Wong G. L., Chan H. Y., Yeung D. K., Chan R. S., Chim A. M., Chan C. K., Tse Y. K., Woo J., Chu W. C., Chan H. L. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(6): 731–740.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizan L, Araujo-Perez F, Guy C. D., Seed P. C., Rawls J. F., David L. A., Hunault G., Oberli F., Calès P., Diehl A. M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016; 63 (3): 764–775.
- Zak-Golab A., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Chudek J. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. *Post. Hig. Med. Dosw. Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014; 68: 84–90.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017; 120: 1183–96.
- Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: Rotterdam study. *Hepatology*. 2016; 63 (1): 138–147.
- El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 May; 20 (9): 2215.
- Chao H. W., Chao S. W., Lin H., Ku H. C., Cheng C. F. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 (2): 298.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2016; 7 (131): 32–37.
- Шентулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (2): 28–40.
- Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R. K., Mukherjee R. et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2015; 5(2): 147–158.
- Karimzadeh Toosi Erfani A. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, a Review. *Rev. J. Intern. Med*. 2015; 53 (4): 304–314.
- Kasicka-Jonderko A., Nita A., Jonderko K., Kamińska M., Błońska-Fajfrowska B. ^{13}C -methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (45): 4979–4986.
- Siddiqui I., Ahmed S., Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7(3): 256–265.

Для цитирования. Ахмедов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени — драматическое последствие ожирения // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 37–40



Аммонийный тест в диагностике *Helicobacter pylori*: анализ эффективности

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета²

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета^{2, 3}



Ю. П. Успенский



Н. В. Барышникова

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

Ammonium breath test in diagnostics of *Helicobacter pylori* infection: analysis of efficacy

Y. P. Uspenskiy, N. V. Baryshnikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University
n.a. I. P. Pavlov, Institute for Experimental Medicine; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен обзор научных российских и зарубежных данных по оценке эффективности аммонийного теста в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. Результаты исследований показали высокие параметры чувствительности и специфичности данного теста, что позволяет рекомендовать его к использованию в рутинной гастроэнтерологической практике для выявления *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, аммонийный тест, диагностика.

Summary

The article provides an overview of scientific Russian and foreign data on the assessment of the effectiveness of ammonium test in the diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. The results of the studies showed high parameters of sensitivity and specificity of this test, which allows to recommend it for use in routine gastroenterological practice for detection of *Helicobacter pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, ammonium test, diagnostic

Helicobacter pylori — один из самых известных микробов в мире, что связано с его высокой распространенностью в популяции, канцерогенным потенциалом, трудностями культивирования на питательных средах и подбора эффективного варианта лечения вследствие постоянно возрастающей резистентности микроорганизма к антибиотикам. Правильный выбор диагностического метода для верификации возбудителя — это залог успеха в ведении пациентов, инфицированных *H. pylori*. Согласно постулатам V Маастрихтского консенсуса в качестве рекомендованных методов неинвазивной диагностики инфекции *H. pylori* предлагаются уреазный дыхательный тест с ¹³C-мочевинной и иммуноферментный анализ кала [1]. Однако доступность этих методов в России ограничена, в частности за счет высокой стоимости ¹³C-уреазного

дыхательного теста, малой распространенности ИК-спектрометров, необходимых для анализа проб, невозможности получения результата у постели больного. Следовательно, идет поиск альтернативных эффективных диагностических методик [2]. Актуальным является применение неинвазивного нагрузочного теста, определяющего второй метаболит уреазной реакции — аммиак. В норме уровень аммиака в выдыхаемом воздухе не превышает пороговых значений (0,5–1 мг/м³). Для целей диагностики инфекции *H. pylori* имеет значение аммиак, поступающий в ротовую полость из желудка после гидролиза в нем порции мочевины бактериальной уреазой [3]. Аммонийные дыхательные тесты для диагностики хеликобактерной инфекции используются давно и демонстрируют эффективность в разных странах. В исследовании

ученых из США сравнивались показатели ¹⁴C-уреазного дыхательного теста и аммонийного дыхательного теста у 13 волонтеров. В результате было выявлено, что после приема мочевины у *H. pylori*-позитивных обследуемых наблюдалось существенно большее увеличение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе, чем у *H. pylori*-негативных обследуемых (диапазон 198–1494 против 6–98 %). По данным исследования был сделан вывод, что измерение содержания аммиака в выдыхаемом воздухе может быть возможным в качестве диагностического теста для верификации *H. pylori* [4]. Ученые из Великобритании показали возможность создания высокочувствительного датчика для определения аммиака в воздухе ротовой полости, что имеет значительный потенциал в качестве быстрого диагностического теста на *H. pylori* [5]. Испанские исследо-

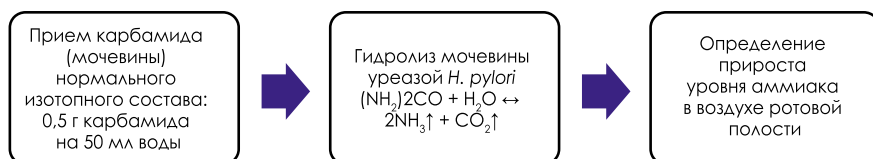


Рисунок 1. Методика проведения аммонийного дыхательного теста.

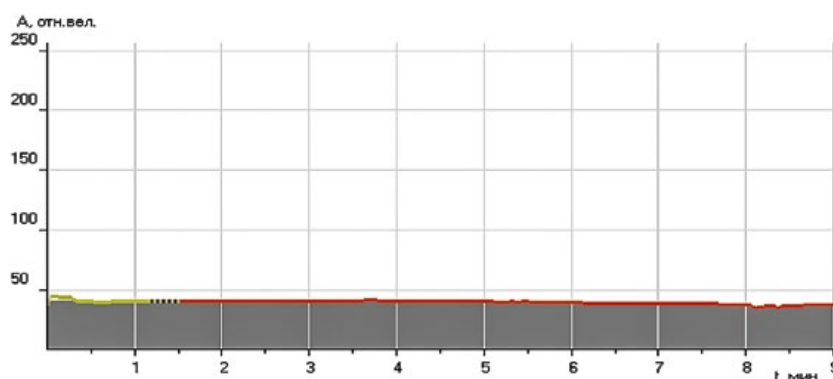


Рисунок 2. Кривая прироста уровня аммиака в воздухе ротовой полости у *H. Pylori*-негативного пациента (аммонийный дыхательный тест «Индикатор компьютеризированный ХЕЛИК®-аппарат»).

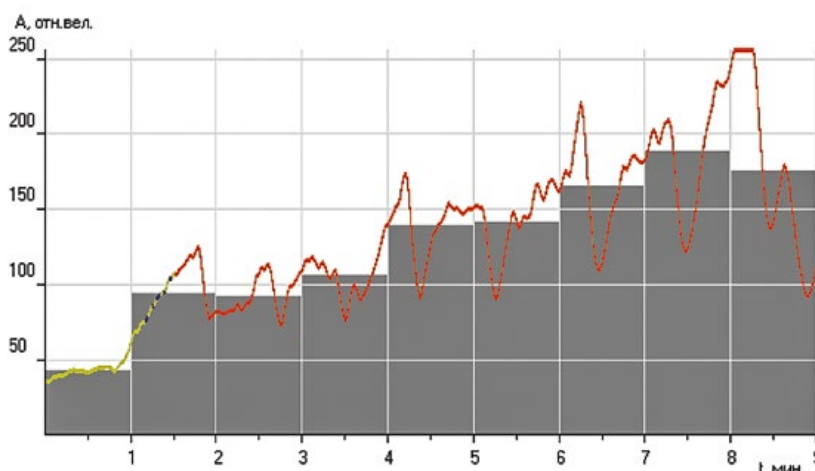


Рисунок 3. Кривая прироста уровня аммиака в воздухе ротовой полости у *H. Pylori*-положительного пациента (аммонийный дыхательный тест «Индикатор компьютеризированный ХЕЛИК®-аппарат»).

ватели также изучали эффективность аммонийного дыхательного теста у *H. Pylori*-положительных пациентов (положительные результаты ^{13}C -уреазного теста и гистологического исследования) и *H. Pylori*-негативных пациентов (отрицательные результаты ^{13}C -уреазного теста и гистологического исследования) и установили, что его специфичность составила 88,9 %, а чувствительность — 71,43 %. В результате исследования ученые предположили, что измерение аммиака в выдыхаемом воздухе после приема мочевины нормального изотопного состава мо-

жет применяться в качестве диагностического теста для *H. pylori* с учетом его низкой стоимости и простоты управления по сравнению с обычными неинвазивными методами [6].

В России для диагностики *H. pylori* уже на протяжении почти двух десятилетий используют аммонийный дыхательный тест в нескольких модификациях: «Тест-система ХЕЛИК® с индикаторной трубкой», «Индикатор компьютеризированный ХЕЛИК®-аппарат», «Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М» [7, 8]. Основным отличием данных модификаций является принцип считывания

и регистрации результатов обследования.

Методика проведения теста проста (рис. 1–3).

При работе с новым диагностическим прибором в первую очередь необходимо убедиться в его валидности, оценить чувствительность и специфичность. Следовательно, первой нашей целью был анализ эффективности аммонийного дыхательного теста ХЕЛИК® («Ассоциация медицины и аналитики», г. Санкт-Петербург).

Были обследованы 171 пациент с диспепсией. Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась с помощью аммонийного дыхательного теста «Индикатор компьютеризированный ХЕЛИК®-аппарат». Эталонным методом верификации наличия или отсутствия микроорганизма послужил гистологический анализ биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, взятых во время проведения фиброгастроуденоскопии. Выбор гистологического метода диагностики в качестве метода сравнения продиктован тем, что именно этот метод использовали Р. Уоррен и Б. Маршалл для выявления возбудителя [9]. Во избежание получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов пациенты как минимум за 2 недели до проведения обследования не принимали препараты, способные повлиять на *H. pylori* и его функциональные свойства (ингибиторы протонной помпы, антибиотики, препараты висмута, антациды), а медицинский персонал тщательно соблюдал методику проведения теста, рекомендованную производителем.

В результате исследования было установлено, что совпадение данных аммонийного теста и гистологического исследования имело место в 87,5 % случаев, что является высоким показателем. Более того, наши результаты были схожи с результатами подобных исследований, проведенных другими авторами. Так, по данным ученых из Белоруссии, совпадение данных аммонийного теста и гистологического исследования имело место в 91,3 % случаев, по результатам исследователей из Азербайджана — в 92,4 % случаев, по данным, полученных

в Перу — 90,2% случаев [10, 11]. Также во всех этих исследованиях была проведена оценка чувствительности и специфичности аммонийного дыхательного теста (рис. 4).

По данным анализа можно сделать вывод, что аммонийный тест имеет достаточные показатели чувствительности и специфичности, а также демонстрирует высокую степень совпадения результатов с данными гистологического исследования.

Дополнительным критерием, подтверждающим актуальность и обоснованность использования аммонийного теста, являются результаты исследования, доказывающие, что уровень аммиака в ротовой полости при инвазии *H. pylori* увеличивается даже в случае непосредственного вливания карбамида в желудок. Под наблюдением находилось 20 пациентов с диспепсией. Всем пациентам во время эндоскопического исследования проводилось непосредственное вливание раствора карбамида в желудок (50 мл 10%-ного раствора). До проведения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) у пациентов оценивался базальный уровень аммиака в воздухе ротовой полости. После проведения ФГДС оценивался нагрузочный уровень аммиака в воздухе ротовой полости. Осуществлялось взятие биоптатов из тела и антрального отдела желудка для верификации *H. pylori* с помощью гистологического исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel для Windows. В результате у 8 из 9 пациентов с гистологически подтвержденным наличием *H. pylori* в воздухе ротовой полости детектировался прирост уровня аммиака. Появление прироста уровня аммиака в воздухе ротовой полости после вливания раствора карбамида в желудок свидетельствует о транзофагеальном пути переноса свободного аммиака за счет постоянно существующего газообмена между желудком и ротовой полостью. Это подтверждает возможность использования детекции аммиака как способа диагностики инфекции *H. pylori*.

Интересным является тот факт, что, работая в течение многих лет с аммонийным тестом, при дина-

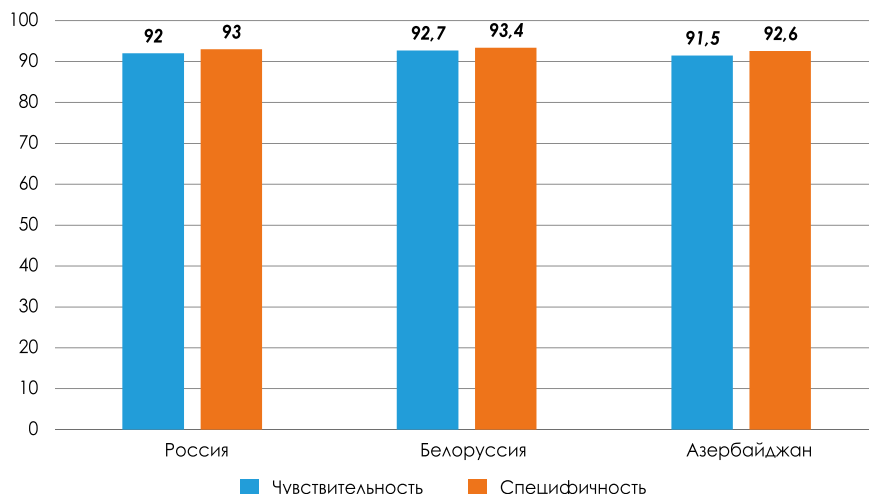


Рисунок 4. Чувствительность и специфичность аммонийного теста по данным разных исследований.

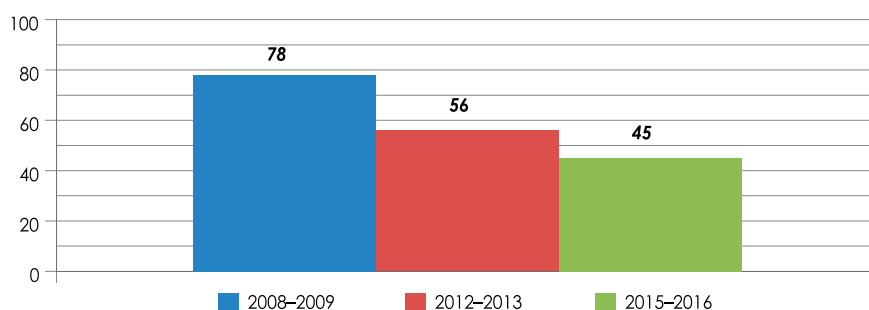


Рисунок 5. Распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с диспепсией в динамике, по данным аммонийного дыхательного теста (%).

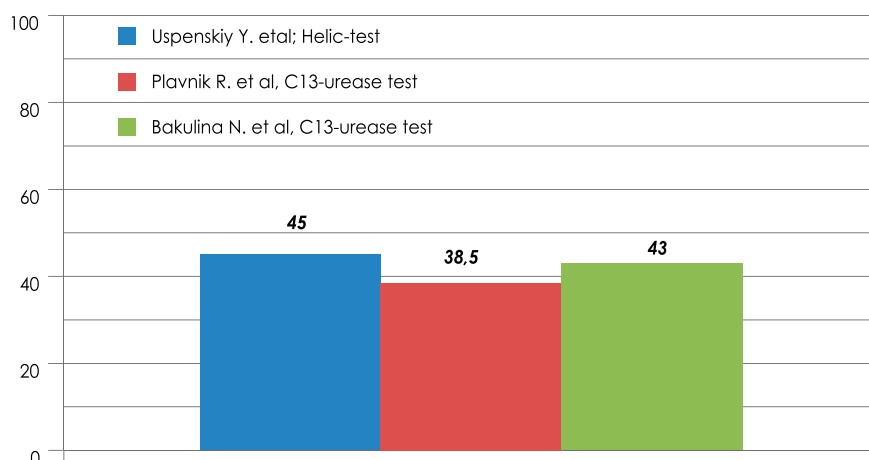


Рисунок 6. Сравнение распространенности инфекции *H. pylori*, по данным различных авторов (%).

мической оценке результатов распространенности *H. pylori* у пациентов с диспепсией мы получили данные, схожие с данными авторов, работающих с ^{13}C -дыхательным уреазным тестом (рис. 5, 6) [12, 13]. Это подчеркивает состоятельность аммонийного «Хелик-теста» как эффективного метода неинвазивной диагностики инфекции.

Заключение

Анализ эффективности аммонийного теста показал высокую степень чувствительности и специфичности, а также высокую степень совпадения результатов тестирования с данными гистологического исследования. Выявлено соответствие данных о распространенности *H. pylori*, определенных тестировани-

ем разных метаболитов уреазной реакции (углекислого газа и аммиака). При динамической оценке результатов распространенности *H. pylori* у пациентов с диспепсией отмечается прогрессивное снижение распространенности *H. pylori* в г. Санкт-Петербурге (до 45 % в 2016 году). Это может быть связано с широким внедрением эрадикационной терапии в клиническую практику. Выявленная закономерность определяет необходимость обязательного определения *H. pylori*-статуса у лиц с диспепсией с целью проведения дифференциального диагноза *H. pylori*-ассоциированной диспепсии и функциональной диспепсии, а также для рационального назначения антихеликобактерной терапии. Для диагностики инфекции в рутинной гастроэнтерологической практике может быть рекомендован аммонийный тест в модификациях «Тест-система ХЕЛИК® с ин-

дикаторной трубкой», «Индикатор компьютеризированный ХЕЛИК®-аппарат», «Система комбинированная ХЕЛИК®-скан-М» как высокоэффективный быстрый и простой в применении тест отечественного производства, входящий в программу импортозамещения.

Список литературы

1. Malferrtheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P. et al. Management of *H. pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan; 66 (1): 6–30. Epub 2016 Oct 5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
2. Mégraud F, Floch P, Labenz J, Lehours P. Diagnostic of *H. pylori* infection. *Helicobacter*. 2016 Sep; 21 Suppl 1: 8–13. PMID: 27531532. DOI: 10.1111/hel.12333.
3. Дмитриенко М. А., Гинак А. И. Биотехнологическая модель процессов образования газообразных биомаркеров при персистенции инфекции *H. Pylori* // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017. Т. 7, № 1. С. 133–139. DOI: 10.21.285/2227–2925–2017–7–1–133–139.
4. Kearney DJ, Hubbard T, Putnam D. Breath ammonia measurement in *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2002 Nov; 47 (11): 2523–30. PMID: 12452390. DOI: 10.1023/a:1020568227868.
5. Dun CDR, Blac M, Cowell DC, Penaul C, Ratcliffe NM, Spence R, Teare C. Ammonia vapour in

the mouth as a diagnostic marker for *H. pylori* infection: preliminary 'proof of principle' pharmacological investigations. *Br J Biomed Sci*. 2001; 58 (2): 66–75. PMID: 11440209.

6. Daino DF, Soifer L, Pedestá J, Rome J. Pilot test for *H. pylori* detection with ammonia breath test. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015 Mar; 45 (1): 12–7. PMID: 26076508.
7. Baryshnikova NV. Actual problems of helicobacteriosis diagnostics. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009; (2): 50–6. PMID: 19554677.
8. Dmitrienko MA, Dmitrienko VS, Kornienko EA, Parolova NI, Colomina EO, Aronov EB. Basic biochemical and clinical aspects of noninvasive tests *Helic*. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2016; (8): 75–81. PMID: 29874440.
9. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1 (8336). — P. 1273–1275.
10. Baryshnikova N. V., Rustamov M. N., Abbasov M. K., L. M. Rustamova Comparative estimation of results of non-invasive ammonium test and histological method in diagnostic of *H. pylori* infection // *Helicobacter*. — 2017. — Vol. 22, Suppl. 1, P. 22–23.
11. J. Magaly, V. Torres, V. Menacho. Breathing test validation study.
12. R. Plavnik, V. Nevmerzhtskiy, I. Voinovan, D. Bordin et al. The prevalence of *H. pylori* in Russia // *Helicobacter*. — 2018. — Vol. 23, Suppl. 1, P.
13. N. V. Bakulina, V. I. Simanenkova, I. G. Bakulin, T. A. Ilchishina Epidemiology of *H. pylori* infection among physicians in the Russian Federation // *Helicobacter*. — 2018. — Vol. 23, Suppl. 1, P.

Для цитирования. Успенский Ю. П., Барышников Н. В. Аммонийный тест в диагностике *Helicobacter pylori*: анализ эффективности // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 41–44



Школа гастроэнтерологов

ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ МИКРОБИОТУ

ФГБУ «ПОЛИКЛИНИКА № 1» Управления делами Президента РФ
Москва, Сивцев Вражек пер., 26/28

31 октября 2019 г.

10:00 - 14:00

31
ОКТ '19



Программа конференции включает в себя доклады ведущих специалистов в области гастроэнтерологии.

В конце мероприятия очные участники имеют возможность задать вопросы лекторам, обсудить с ними актуальные темы, а также дать свою оценку мероприятию и указать интересующие темы для следующих конференций, заполнив анкету обратной связи.

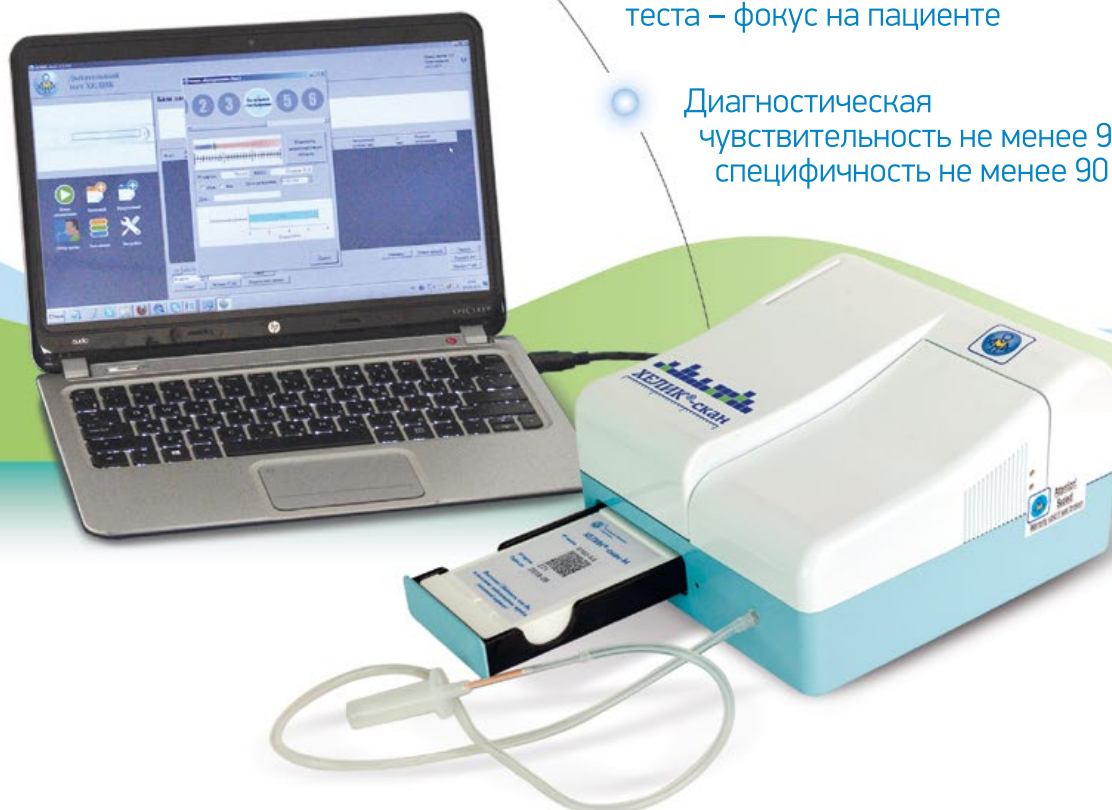
В фойе конференц-зала выставка производителей лекарственных препаратов, медицинской техники и профильной литературы.

Документация по учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Дистанционные слушатели конференции могут задавать свои вопросы в чате онлайн-трансляции.

Регистрация доступна на сайте и непосредственно на мероприятии.

- Без транспортировки проб
- Диагностика в кабинете врача
- Пошаговая процедура теста автоматизирует регистрацию результатов теста – фокус на пациенте
- Диагностическая чувствительность не менее 91 - 95%, специфичность не менее 90 - 92% *



Дыхательные тесты **ХЕЛИК®-скан-М** – неинвазивная диагностика *Helicobacter pylori*

Проект **ХЕЛИК®-скан-М** получил поддержку Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в 2015 году.

- Более 500 приборов установлены в клиниках России и за рубежом
- Интерфейсы программного обеспечения переведены на 7 языков
- Компания АМА стала призером конкурса «За качество товаров (продукции), работ и услуг» Правительства Санкт-Петербурга в номинации Промышленные организации (третье место в 2017 году и второе место в 2018 году)

* Согласно акту оценки результатов клинических испытаний № 15/14 ТВ от 25 ноября 2014 года



Ю. А. Фоминых

Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом

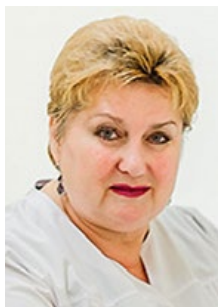
Ю. А. Фоминых, к.м.н., доцент кафедры¹

И. А. Горбачева, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., проф. кафедры¹, зав. кафедрой²

З. Х. Гулунов, ассистент кафедры²

Я. В. Соусова, аспирант кафедры²



И. А. Горбачева

¹Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²Кафедра факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome

Yu. A. Fominykh, I. A. Gorbachyova, Yu. P. Uspenskiy, Z. Kh. Gulunov, Ya. V. Sousova

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Saint Petersburg, Russia



Ю. П. Успенский

Резюме

Статья посвящена результатам исследования психологического статуса и качества жизни пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от нарушений двигательной функции кишечника. Проводилась оценка уровня тревоги и депрессии согласно опроснику HADS, качества жизни пациентов по шкале SF-36 и опроснику GSRS.

Ключевые слова: метаболический синдром, психологический статус, депрессия, тревога, качество жизни.

Summary

The article is devoted to the results of the study of the psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome depending on the disorders of motor function of the intestine. The level of anxiety and depression was assessed according to the HADS questionnaire, the quality of life of patients according to SF-36 scale and GSRS questionnaire.

Key words: metabolic syndrome, psychological status, depression, anxiety, quality of life

Актуальность

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, а также артериальной гипертензией. Интерес к проблеме МС с течением времени лишь возрастает в связи с ростом распространенности, «омоложением» синдрома комплекса, сопряженностью с сахарным диабетом второго типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также фатальными кардиометаболическими рисками [1–3]. В настоящее время много внимания уделяется патологии, ассоциированной с МС, в том числе поражению органов пищеварения, включая двигательные расстройства кишечника. В свою очередь, известно, что патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно кишечника, определяет состояние психоэмоциональной сферы и уровень качества жизни пациентов. Таким образом, представляется крайне актуальным комплексный подход

по оценке психологического статуса больных метаболическим синдромом в зависимости от состояния органов пищеварения, прежде всего кишечника.

Цель исследования

Изучить состояние психологического статуса и оценить качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с разрешениями локальных этических комитетов Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (ПСПбГМУ) и городской больницы св. преподобномученицы Елизаветы на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ в Елизаветинской больнице с 2013-го по 2018 год.



З. Х. Гулунов

Таблица 1
Распределение пациентов с МС по наличию (отсутствию) моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушению акта дефекации, n (%)

Группа пациентов с МС	Пол	Возраст, лет				
		29–39	40–49	50–59	60–70	Итого
Норма	Мужчины	15 (4,0)	24 (6,4)	12 (3,2)	12 (3,2)	68 (18,0)
	Женщины	15 (4,0)	14 (3,7)	13 (3,5)	10 (2,7)	68 (18,0)
Констипация	Мужчины	11 (2,9)	11 (2,9)	13 (3,5)	14 (3,7)	49 (13,0)
	Женщины	19 (5,0)	15 (4,0)	13 (3,5)	19 (5,0)	66 (17,5)
Диарея	Мужчины	23 (6,1)	26 (6,9)	15 (4,0)	6 (1,6)	70 (18,6)
	Женщины	18 (4,8)	12 (3,2)	15 (4,0)	11 (2,9)	56 (14,9)
Всего	Мужчины	49 (13,0)	61 (16,2)	45 (11,9)	32 (8,5)	187 (49,6)
	Женщины	52 (13,8)	44 (11,7)	41 (10,9)	53 (14,1)	190 (50,4)

Было комплексно обследовано 502 больных с абдоминальным ожирением, из которых 377 пациентам был установлен диагноз МС согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [4–7] и Международной диабетической федерации (IDF, 2005) [8]. Средний возраст больных составил $48,7 \pm 11,6$ года.

Все пациенты по наличию или отсутствию моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушению акта дефекации были распределены по возрасту и полу на три репрезентативные группы (табл. 1):

1. «Норма» — 136 больных с отсутствием нарушений характера стула;
2. «Констипация» — 115 больных с нарушениями по типу запоров;

3. «Диарея» — 126 пациентов с нарушениями по типу поносов.

На основании данных таблицы можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между пациентами с МС групп «Норма», «Констипация» и «Диарея» не обнаружено — группы клинически однородны по половому и возрастному составу. Кроме того, согласно представленным в таблице результатам, отсутствие моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации наиболее часто наблюдалось у мужчин в возрасте 40–49 лет и женщин 29–39 лет (пациенты группы «Норма»); мужчины в возрасте 60–70 лет и женщины в возрасте 29–39, а также 60–70 лет чаще страдают от двигательных расстройств кишечника с нарушением

акта дефекации по типу запоров (пациенты группы «Констипация»); в группу «Диарея» максимально часто включались лица мужского пола в возрасте 40–49 лет и женского пола 29–39 лет с наличием моторно-эвакуаторных расстройств кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов.

Психологическое обследование пациентов включало индивидуальную беседу и психологическое тестирование с помощью стандартизированных опросников для количественной оценки изучаемых признаков:

1. госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS;
2. шкалы для оценки качества жизни SF-36;
3. опросника для определения качества жизни у гастроэнтерологических пациентов GSRS.

Таблица 2
Жалобы исследуемых выделенных групп со стороны психоэмоциональной сферы, n (%)

Показатель	Группа			P
	Норма	Констипация	Диарея	
Беспокойство или тревога	29 (21,3)	27 (23,5)	52 (41,3)***	0,0006
Раздражительность	47 (34,6)	55 (47,8)	56 (44,4)	0,0819
Трудность сосредоточения внимания	25 (18,4)*	8 (7,0)	12 (9,5)	0,0124
Нарушение памяти	34 (25,0)	26 (22,6)	22 (17,5)	0,3237
Страх	9 (6,6)	6 (5,2)	20 (15,9)**	0,0071
Нарушение сна	53 (39,0)	34 (29,6)	49 (38,9)	0,2187
Пониженное настроение	29 (21,3)	23 (20,0)	24 (19,0)	0,8989
Слезливость	25 (18,4)	23 (20,0)	17 (13,5)	0,3718
Снижение либидо	19 (14,0)	17 (14,8)	28 (22,2)	0,1553
Бессонница	13 (9,6)	6 (5,2)	16 (12,7)	0,1344
Трудное засыпание	39 (28,7)	29 (25,2)	44 (34,9)	0,2442
Раннее пробуждение	40 (29,4)	22 (19,1)	26 (20,6)	0,1077
Сонливость в течение дня	39 (28,7)	20 (17,4)	27 (21,4)	0,0948
Состояние разбитости	47 (34,6)***	32 (27,8)	17 (13,5)	0,0004

Примечание: * — $p < 0,05$ — различия статистически (достоверно) значимы; ** — $p < 0,01$ — различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости; *** — $p < 0,001$ — различия обнаружены почти на абсолютном уровне.

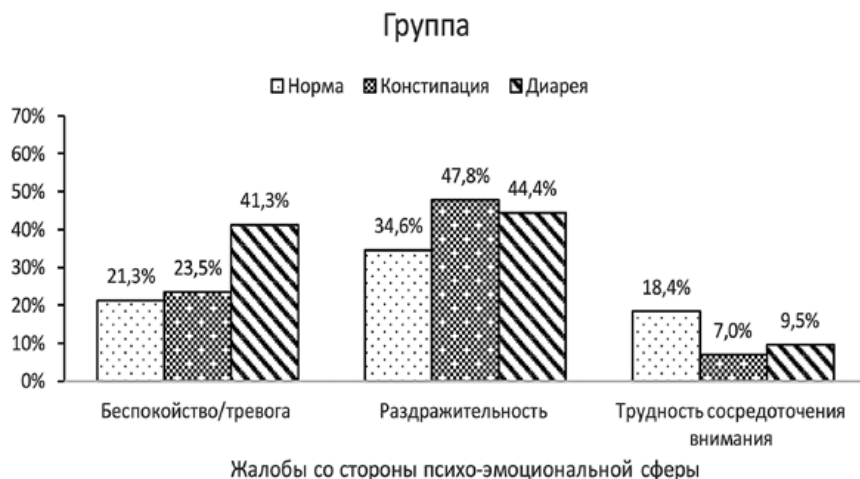


Рисунок 1. Жалобы на беспокойство и тревогу, раздражительность и трудность сосредоточения внимания у исследуемых групп.

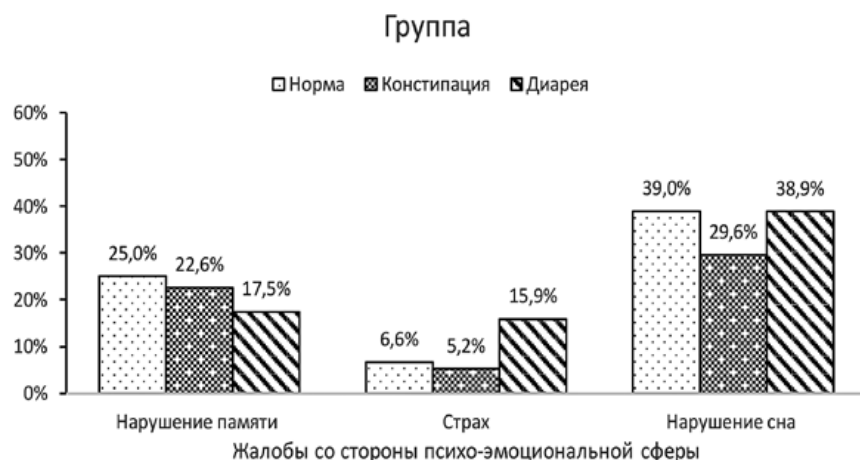


Рисунок 2. Жалобы на нарушение памяти, страх, нарушение сна у исследуемых групп.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm S$. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась

с использованием критерия χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты и обсуждение

Жалобы пациентов с метаболическим синдромом в выделенных группах со стороны психоэмоциональной сферы представлены в табл. 2.

На основании полученных результатов (табл. 2) можно сделать вывод о том, что пациенты с МС всех групп имеют разнообразные жалобы, характеризующие нарушения со стороны психоэмоциональной сферы. Из всех

перечисленных в таблице жалоб группы достоверно различаются только по четырем: беспокойство (тревога), чаще характерное представителям группы «Диарея» (41,3 % случаев), чем групп «Норма» (21,3 %) и «Констипация» (23,5 %); трудность сосредоточить внимание, чаще присущее представителям группы «Норма» (18,4 %), чем респондентам групп «Констипация» (7,0 %) и «Диарея» (9,5 %); страх, чаще присущий представителям группы «Диарея» (15,9 %), чем пациентам групп «Норма» (6,6 %) и «Констипация» (5,2 %); а также состояние разбитости, чаще присущее представителям группы «Норма» (34,6 %), чем обследованным из групп «Констипация» (27,8 %) и «Диарея» (13,5 %). Причем различия по жалобам на беспокойство (тревогу) и состояние разбитости обнаружены почти на абсолютном уровне ($p < 0,001$), на страх — на высоком уровне статистической значимости ($p < 0,01$), а на трудность сосредоточения внимания — различия статистически значимы ($p < 0,05$). Кроме того, значительное количество пациентов из всех групп исследования беспокоят раздражительность (34,6–47,8 %, в среднем в 42,3 % случаев), пониженное настроение (19,0–21,3 %, в среднем 20,1 %), слезливость (13,5–20,0 %, в среднем 17,3 %), раннее пробуждение (19,1–29,4 %, в среднем 23,0 %), а также снижение либидо (14,0–22,2 %, в среднем 17,0 %) (рис. 1, 2).

В табл. 3 представлены данные психологического обследования пациентов с МС, подразделенных по отсутствию (наличию) моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушению акта дефекации.

Согласно полученным нами данным, можно сделать вывод о том, что группы исследуемых значимо не различаются по показателям психологического статуса — тревожности ($p = 0,5381$) и депрессии ($p = 0,1101$). При этом субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) наблюдалась у 77 пациентов (20,4 % обследованных): 13 (3,4 %) из группы исследования «Норма», 26 (6,9 %) — «Констипация», 38 (10,1 %) — «Диарея». В то время как клинически выраженная тревога (11 баллов и более) определялась у 30 пациентов из вы-

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей психологического статуса пациентов в группах исследования. $M \pm S$

Показатель, единицы измерения	Группа			P
	Норма	Констипация	Диарея	
Тревожность, баллы	4,4 $\pm$ 3,6	4,0 $\pm$ 3,4	4,6 $\pm$ 4,2	0,5381
Депрессия, баллы	3,8 $\pm$ 3,3	4,6 $\pm$ 3,5	3,6 $\pm$ 2,8	0,1101

Таблица 4
Качество жизни пациентов с метаболическим синдромом в сформированных группах, $M \pm S$

Показатель	Группа			P
	Норма	Констипация	Диарея	
Физическое функционирование, баллы	51,5 ± 14,1	58,7 ± 12,3	53,7 ± 11,2	0,1681
Ролевое (физическое) функционирование, баллы	54,8 ± 12,8	55,3 ± 16,7	68,3 ± 14,6*	0,0198
Боль, баллы	55,6 ± 19,5	54,9 ± 15,1	61,3 ± 17,4	0,1480
Общее здоровье, баллы	55,6 ± 9,8	53,6 ± 10,1	56,9 ± 10,7	0,4123
Жизнеспособность, баллы	68,2 ± 11,3	66,7 ± 10,4	60,1 ± 9,6	0,4936
Социальное функционирование, баллы	67,4 ± 14,5	67,3 ± 15,7	72,7 ± 11,8	0,2231
Ролевое эмоциональное функционирование, баллы	63,0 ± 11,7	66,8 ± 15,4	70,8 ± 13,1	0,5982
Психологическое здоровье, баллы	66,0 ± 10,3	63,9 ± 10,4	66,2 ± 10,8	0,5734
Абдоминальная боль, баллы	3,9 ± 2,2*	4,9 ± 2,1	4,7 ± 2,1	0,0243
Рефлюкс-синдром, баллы	4,3 ± 1,9	4,5 ± 2,4	4,3 ± 2,5	0,3638
Диарейный синдром, баллы	3,5 ± 1,3	3,4 ± 1,3	7,6 ± 4,6***	< 0,0001
Диспептический синдром, баллы	6,4 ± 4,1	6,9 ± 4,5	7,8 ± 5,2	0,2350
Синдром запоров, баллы	3,7 ± 1,9	7,5 ± 5,0***	3,4 ± 1,2	< 0,0001
Шкала суммарного измерения, баллы	21,7 ± 8,5***	26,4 ± 10,7	27,3 ± 11,1	< 0,0001

Примечание: * — $p < 0,05$ — различие статистически значимо; *** — $p < 0,001$ — различия обнаружены почти на абсолютном уровне.

шеуказанных (7,9% исследуемых): 1 (0,3%) из группы «Норма», 5 (1,3%) — «Констипация», 24 (6,4%) — «Диарея». Анализ распространенности депрессии среди лиц с МС продемонстрировал следующие данные: субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) наблюдалась у 66 пациентов (17,5% обследованных): 13 (3,4%) из группы «Норма», 39 (10,3%) — «Констипация», 14 (3,7%) — «Диарея»; среди них клинически выраженная депрессия (11 баллов и более) была выявлена у 14 исследуемых (3,7% случаев), среди которых 1 (0,3%) из группы «Норма», 12 (3,2%) — «Констипация» и 1 (0,3%) — «Диарея».

В табл. 4 представлены результаты сравнительного анализа качества жизни больных МС в выделенных группах согласно подразделению по наличию (отсутствию) моторно-эвакуаторных расстройств кишечника и нарушению акта дефекации.

На основании таблицы можно сделать вывод о том, что, по данным шкалы SF-36, у пациентов всех групп исследования страдает качество жизни, причем особенностью является снижение за счет показателей физического компонента. В то же время показатели психологического компонента качества жизни у лиц с МС не были изменены у пациентов ни в одной из сформированных групп исследования. Оказалось, что различия между группами не очень

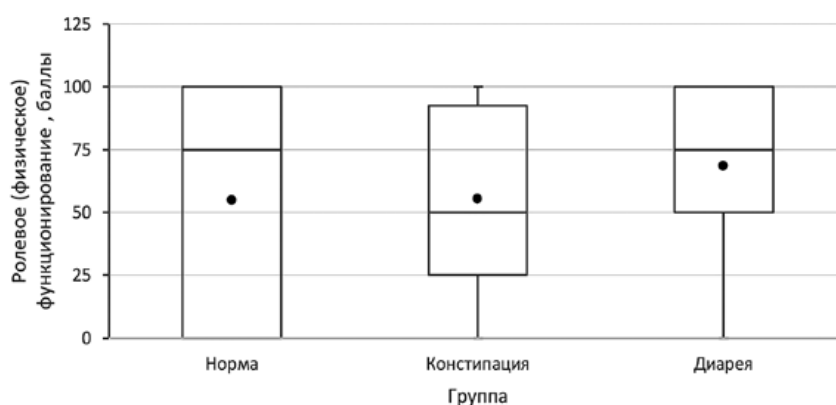


Рисунок 3. Ролевое (физическое) функционирование согласно шкале качества жизни SF-36 у исследуемых групп.

велики: они различаются только по такому показателю шкалы качества жизни SF-36, как ролевое (физическое) функционирование. Ролевое (физическое) функционирование статистически значимо выше (при $p < 0,05$) в группе «Диарея» по сравнению с группами «Норма» и «Констипация» (в среднем 68,3 против 54,8–55,3 балла) (рис. 3).

Согласно оценке качества жизни с помощью шкалы GSRS показатель «абдоминальная боль» достоверно ниже в группе «Норма» по сравнению с группами «Диарея» и «Констипация», что соответствует более высокому уровню качества жизни у исследуемых с отсутствием двигательных расстройств кишечника и нарушений акта дефекации. Вполне закономерно, что группа «Диарея» набрала достоверно большее число

баллов по шкале «диарейный синдром» (практически в два раза больше, чем в группах «Норма» и «Констипация» — в среднем 7,6 против 3,4–3,5 балла), а группа «Констипация» — наибольшее число баллов по шкале «синдром запоров» (практически в два раза больше, чем в группах «Норма» и «Констипация» — в среднем 7,5 против 3,4–3,7 балла), что соответствует более низкому качеству жизни пациентов моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации. Эти, а также некоторые статистически незначимые различия суммировались в различиях по шкале суммарного измерения: самые низкие баллы были зарегистрированы у пациентов группы «Норма», в то время как группы «Диарея» и «Констипация» существенно пре-

восходят ее (в среднем 21,7 против 26,4–27,3 балла), подтверждая более низкое качество жизни у лиц с МС с наличием двигательных расстройств кишечника и нарушениями акта дефекации того или иного типа.

Заключение

По результатам исследования у больных с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу запоров (группа «Констипация») наблюдается депрессия. Напротив, у лиц с моторно-эвакуаторными расстройствами кишечника с нарушением акта дефекации по типу поносов (группа «Диарея») наиболее часто определяется тревога. Причем в ряде случаев вышеуказанные изменения психологического статуса носят клинически выраженный характер, следовательно, пациенты нуждаются в психофармакокорректирующей терапии. У пациентов с МС, вне за-

висимости от наличия (отсутствия) нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника, страдает качество жизни, причем особенностью является снижение за счет показателей физического компонента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье. Больные данной категории с наличием двигательных расстройств кишечника и нарушениями акта дефекации того или иного типа имеют более низкий уровень качества жизни.

Список литературы

1. Болезни сердца и сосудов. / Руководство Европейского общества кардиологов; под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серриуса. Пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. — 2011. — М.: ГЭОТАР-медиа. — 2289 с.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 390 (10113). — P. 2627–2642. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. Фоминых Ю. А., Шабров А. В., Успенский Ю. П., Иванов С. В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — № 7 (143). — С. 151–154.
4. Ахмеджанов Н. М. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в РФ: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н. М. Ахмеджанов, С. А. Бутрова, И. И. Дедов [и др.] // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. — 2010. — № 2. — С. 6–13.
5. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н. М. Ахмеджанов, С. А. Бутрова, И. И. Дедов [и др.] // *Профилактическая медицина*. — 2010. — № 5. — С. 27–32.
6. Чазова И. Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Раздел VII. / И. Е. Чазова; под ред. акад. РАМН Оганова Р. Г. // *Национальные клинические рекомендации ВНОК*. — М.: МЕДИ Экспресс, 2009. — С. 251–275.
7. Чазова И. Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, О. А. Кисляк [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — Т. 8. — № 6, S2. — С. 1–29.
8. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.idf.org/web-data/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. (дата обращения 24.08.2005).

Для цитирования. Фоминых Ю. А., Горбачева И. А., Успенский Ю. П., Гулунов З. Х., Соусова Я. В. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 46–50



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

М О С К О В

14-16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

М О С К В А

**X Interdisciplinary
International Congress
«Manage Pain»**

**X Междисциплинарный
Международный Конгресс
«Управляй Болью»**



**АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы

Е. С. Сирчак, д.м.н., проф., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней
С. М. Оपालеник, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней

Медицинский факультет ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Clinical efficacy of complex therapy in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis using ursodeoxycholic acid and high doses of substitute therapy with pancreatic enzymes

E.S. Sirchak, S.M. Opalenyk

Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Резюме

Приведены результаты, и проанализирована эффективность назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами ПЖ на клинико-лабораторные показатели у больных ХП и атеросклерозом. Выявлено положительное влияние препарата УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев и высоких доз заместительной терапии препаратом Пангрол 25000 по две капсулы три раза в сутки на симптоматику заболеваний, показатели липидограммы, показатели ^{13}C -СТДТ и ^{13}C -АДТ у данных больных.

Ключевые слова: хронический панкреатит, атеросклероз, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

Summary

The results are presented and the efficacy of prescribing ursodeoxycholic acid and high doses of replacement therapy with pancreatic enzymes for clinical and laboratory indicators in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis is analyzed. The positive effect of the drug UDCA at a dose of 15 mg/kg of body weight for 3 months and high doses of substitution therapy with Pangrol 25000, 2 capsules 3 times per day for symptoms of diseases, lipid profile, ^{13}C -amylase and ^{13}C -mixed triglyceride breathing tests in these patients.

Key words: chronic pancreatitis, atherosclerosis, ursodeoxycholic acid, treatment.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) является одним из наиболее распространенных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется прогрессирующим течением с нарастанием функциональной недостаточности ПЖ, развитием нарушений в липидном обмене и прооксидантно-антиоксидантной системе [1]. По распространенности, росту заболеваемости, формированию осложнений, временной потери трудоспособности и причинам выхода на инвалидность ХП занимает передовые места, поэтому его рассматривают как важную социально-экономическую проблему [2].

В настоящее время актуальной и одновременно малоизученной причиной возникновения ХП является дислипидемия, которая также лежит в основе развития атеросклероза [1]. Сочетание этих заболеваний рассматривают не только как совпадение значительной их распространенности, но и определяют ряд факто-

ров внешней среды, которые могут провоцировать эту коморбидность, а именно: рост потребления алкоголя, курение, хронический стресс, снижение качества пищи и общего уровня жизни [1, 2]. В настоящее время хорошо установлено, что эти факторы индуцируют воспаление и нарушают регуляцию воспалительных процессов, что приводит к развитию хронических заболеваний, в том числе ХП и атеросклероза [3].

Как правило, влияние панкреатической экзокринной недостаточности у пациентов ХП ограничивалось рассмотрением желудочно-кишечных симптомов (например, стеатореи и потери веса). Такое ограниченное рассмотрение симптомов может потенциально приводить к развитию коморбидных осложнений, таких как сердечно-сосудистые болезни, в том числе атеросклероз, и требует коррекции тактики лечения таких пациентов [5].

Функция поджелудочной железы (то есть пищеварение) и секреция поджелудочной железы не являются синонимичными терминами. На самом деле пищеварение часто является нормальным, несмотря на переменное снижение секреции поджелудочной железой. Вместе с оценкой симптомов, связанных с мальдигестией и статусом питания, для оценки рациональной тактики лечения необходимо провести неинвазивный тест для исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы [4].

Индукция воспаления и дислипидемия, которые возникают при совместном течении ХП и атеросклерозе, требуют более детального изучения и внедрения принципиально новых патогенетических подходов к лечению таких пациентов.

Цель работы: изучить клиническую эффективность и динамику клинико-лабораторных показателей на фоне

Таблица 1
Динамика клинической симптоматики у больных ХП и атеросклерозом

Клинический синдром	I группа (n = 46)		II группа (n = 44)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Болевой	100,0%	23,9%*	100,0%	13,6%*
Диспепсический				
- снижение аппетита	84,8%	47,8%	90,9%	31,8%
- тошнота	69,6%	32,6%	68,2%	20,5%
- рвота	82,6%	19,6%	88,6%	9,1%
- метеоризм	47,8%	28,3%	47,7%	15,9%
Синдром ВСН ПЖ				
- поносы с неприятным запахом	73,9%	23,9%*	77,3%	18,2%*
- стеаторея	62,2%	34,8%*	68,2%	18,2%

Примечание: * — $p < 0,05$ — разница между показателями у больных I и II групп достоверная.

Таблица 2
Показатели липидограммы до и после лечения у больных ХП и атеросклерозом

Показатель	I группа (n = 46)		II группа (n = 44)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТГ (ммоль/л)	2,94 ± 0,03	2,88 ± 0,07	3,17 ± 0,08	1,92 ± 0,04
ОХ (ммоль/л)	7,44 ± 1,07	7,07 ± 1,00	7,60 ± 1,09	6,22 ± 1,02
ЛПНП (ммоль/л)	4,27 ± 0,12	3,86 ± 0,16	3,92 ± 0,19	3,01 ± 0,17
ЛПОНП (ммоль/л)	2,08 ± 0,23	1,91 ± 0,32	2,12 ± 0,17	1,42 ± 0,22
ЛПВП (ммоль/л)	0,90 ± 0,08	0,92 ± 0,02	0,91 ± 0,06	1,48 ± 0,05
КА	4,96 ± 0,34	3,49 ± 0,28	4,92 ± 0,39	2,61 ± 0,15

комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолиевой кислоты и высоких доз заместительной ферментотерапии.

Материалы и методы

Нами были обследованы 90 пациентов в возрасте от 31 до 69 лет с ХП и атеросклерозом, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом и эндокринологическом отделениях ЗОКБ им. А. Новака в 2017–2019 годах. Мужчин было 52 (57,7%), женщин — 38 (42,3%).

Атеросклеротические изменения устанавливали, анализируя показатели липидограммы (общий холестерин [ОХ], липопротеиды высокой плотности [ЛПВП], липопротеиды низкой плотности [ЛПНП], липопротеиды очень низкой плотности [ЛПОНП] и коэффициент атерогенности [КА]) и измеряя толщину слоя интима-медиа при дуплексном сканировании сосудов шеи у данных пациентов.

Диагностику ХП проводили, анализируя анамнез заболевания, клини-

ку и результаты лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с Марсельско-Римскими критериями, дополнениями Я. С. Циммермана и уточнениями МКБ10. Недостаточность поджелудочной железы у больных ХП и атеросклерозом подтверждали с помощью ^{13}C -смешанного триглицеридного дыхательного теста (^{13}C -СТДТ) и ^{13}C -амилазного дыхательного теста (^{13}C -АДТ) в соответствии с методикой их выполнения.

В зависимости от назначенного лечения все больные ХП и атеросклерозом были разделены на две группы. В I группу вошло 46 больных ХП и атеросклерозом, получавших стандартную терапию в виде заместительной терапии ферментами ПЖ, дезинтоксикационной терапии, спазмолитиков и ингибиторов протонной помпы. Во вторую группу вошли 44 больных ХП и атеросклерозом, которые дополнительно получали препарат урсодезоксихолиевой кислоты (в дозе 15 мг/кг УДХК в течение 3 месяцев), а также высокие дозы за-

местительной терапии ферментами ПЖ (Пангрол 25 000 по две капсулы три раза в сутки).

Методика проведения всех исследований отвечала Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотру 1983 года. Анализ и обработка результатов обследования больных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных нами пациентов к началу лечения отмечалась боль в эпигастральной области с иррадиацией в спину, которая возникала через 15–30 минут после еды. Также у большинства больных боль сопровождалась диспепсическим синдромом в виде потери аппетита, тошноты, рвоты и метеоризма. Симптомами экзокринной недостаточности ПЖ были стеаторея, особенно после приема пищи с высоким содержанием липидов, и «панкреатические» поносы с неприятным запахом. В табл. 1 приведены клинико-анамнестические данные до и после лечения.

По результатам анализа показателей липидного обмена до и после лечения у всех обследованных нами пациентов было установлено статистически значимое улучшение всего спектра параметров липидограммы ($p < 0,05$). Однако у пациентов II группы изменения показателей липидограммы были значительными по сравнению с I группой. В табл. 2 приведены показатели липидограммы до и после лечения.

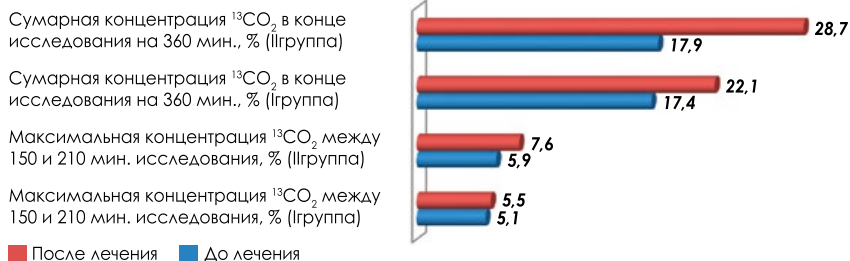
Такие изменения липидограммы подтверждают гипохолестеринемические свойства препаратов УДХК за счет снижения всасывания холестерина в кишечнике, его синтеза в печени и повышения экскреции холестерина в желчь.

Для выявления функциональных нарушений ПЖ, а именно недостаточности поджелудочной железы, всем больным было проведено ^{13}C -СТДТ и ^{13}C -АДТ.

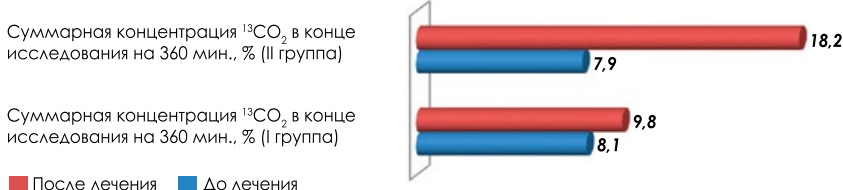
Как видно из приведенных выше данных, по результатам ^{13}C -СТДТ и ^{13}C -АДТ, у всех пациентов после проведенного лечения отмечалась положительная динамика. Однако у пациентов II группы эти изменения были достоверно значимыми по сравнению с I группой. В частности, максимальная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ между 150-й и 210-й мин. исследования у пациентов II группы выросла на 1,7%, а суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ в конце исследования (360 мин.) — на 10,8% соответственно. Разница максимальной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ между 150-й и 210-й мин. исследования у пациентов I группы составила 0,4%, а суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ в конце исследования (360 мин.) — 4,7%. Данная положительная динамика указывает на целесообразность назначения высоких доз заместительной терапии ферментами ПЖ у больных ХП в сочетании с атеросклерозом.

По результатам ^{13}C -АДТ недостаточность поджелудочной железы была выявлена у всех пациентов с ХП и атеросклерозом. Однако более значительное улучшение суммарной концентрации $^{13}\text{CO}_2$ в конце

Результаты ^{13}C -СТДТ у больных на ХП и атеросклероз до и после лечения



Результаты ^{13}C -АДТ у больных на ХП и атеросклероз до и после лечения



исследования (360 мин.) отмечалось у пациентов II группы (на 10,3%), что также подтверждает целесообразность и лучшую клиническую эффективность при назначении дополнительно высокой дозы заместительной терапии ферментами ПЖ (Пангрол 25000 по две капсулы три раза в сутки в течение месяца), препаратов УДХК. При этом у пациентов I группы суммарная концентрация $^{13}\text{CO}_2$ в конце исследования (360 мин.) выросла на 1,7% и составила 9,8% (при норме более 10,0%).

На основе приведенных выше результатов можно констатировать высокую эффективность предложенной схемы лечения с добавлением к стандартной терапии препаратов УДХК и высоких доз заместительной терапии ферментами ПЖ. Также необходимо отметить хорошую переносимость данной комбинации препаратов, отсутствие побочных эффектов и доступность для пациентов.

Выводы

1. Применение ферментов ПЖ в высоких дозах является более эффективным по результатам ^{13}C -СТДТ и ^{13}C -АДТ по сравнению со стандартной дозировкой ферментов ПЖ у больных ХП и атеросклерозом.

2. Назначение препарата УДХК эффективно влияют на показатели липидограммы и улучшает клиническую симптоматику у данных больных.

Список литературы

1. Бабинец Л. С. Плейотропные свойства омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комплексном лечении пациентов с коморбидностью хронического панкреатита и стабильной ишемической болезни сердца / Л. С. Бабинец, Н. А. Мельник // Вестник клуба панкреатологов. — 2018. — С. 22–27.
2. Пасиешвили Л. Н. Ассоциация метаболических и генетических маркеров риска развития остеопенических состояний при сочетании хронического панкреатита и гипертонической болезни / Л. Н. Пасиешвили, Т. И. Вьюн, А. А. Лазуткина // Достижения клинической и экспериментальной медицины. — 2018. — № 2. — С. 81–85.
3. Ajaikumar B, Kunnumakkara. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? / Ajaikumar B, Kunnumakkara, Bethsebie L, Sailo, Kishore Banik, Choudhary Harsha, Sahdeo Prasad et al. // Journal of Translational Medicine. — 2018. — P. 1–25.
4. Dominguez-Muñoz. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / Dominguez-Muñoz, J. Enrique // Current Opinion in Gastroenterology. — September 2018. — Vol. 34. — Issue 5. — P. 349–354.
5. Daniel de la Iglesia-García. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis / Daniel de la Iglesia-García, Nicolau Vallejo-Sendra, Julio Iglesias-García, Andrea López-López, Laura Nieto, J. Enrique Domínguez-Muñoz // Journal of Clinical Gastroenterology. — September 2018. — Vol. 52. — Issue 8. — P. 63–72.

Для цитирования. Сирчак Е. С., Опаленик С. М. Клиническая эффективность комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом с использованием урсодезоксихолевой кислоты и высоких доз заместительной терапии ферментами поджелудочной железы // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — № 20 (395). — С. 51–53



О.В. Крапивная



С.А. Алексеенко

Сравнительная оценка эффективности монотерапии пинаверия бромидом и комбинированной терапии пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом у пациентов с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором и постпрадиального дистресс-синдрома

О.В. Крапивная, д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением¹

С.А. Алексеенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1» ОАО «РЖД», г. Хабаровск

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск

Comparative evaluation of efficacy of Pinaverium monotherapy and combination therapy of Pinaverium with itopride hydrochloride in patients with cross irritable bowel syndrome with constipation and postprandial distress syndrome

O. V. Krapivnaya, S. A. Alekseenko

Railway Clinical Hospital, Far East State Medical University; Khabarovsk, Russia

Резюме

В течение месяца 47 больных с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-З) и постпрадиального дистресс-синдрома (ПДС) (Римские критерии III) получали комбинированную терапию пинаверия бромидом (ПБ) и итоприда гидрохлоридом. 58 больных с перекрестом СРК-З и ПДС — монотерапию ПБ. Клиническую симптоматику и качество жизни (SF-36) оценили до и через месяц после окончания терапии. Через месяц комбинированная терапия по сравнению с монотерапией способствовала достоверно более выраженному снижению степени тяжести запора ($p = 0,013$), метеоризма ($p = 0,005$), чувства переполнения в эпигастрии ($p < 0,0001$), полному исчезновению тошноты и отрыжки воздухом у большего количества больных с перекрестом СРК-З и ПДС, что сопровождалось повышением качества жизни пациентов (SF-36; $p < 0,001$).

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника с запором, постпрадиальный дистресс-синдром, комбинированная терапия пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом.

Summary

Forty-seven patients with overlap between irritable bowel syndrome with constipation and (IBS-C) and postprandial distress syndrome (PDS) complying with Rome III criteria were treated with pinaverium in combination with itopride and 58 patients with IBS-C-PDS overlap were treated with pinaverium for 4 weeks. Clinical symptoms and quality of life by SF-36 were estimated at baseline and after 4 weeks of treatment. Pinaverium and itopride combination therapy significantly improved both IBS-C and PDS-like symptoms, and SF-36 scores when compared to Pinaverium monotherapy over a 4-week period.

Key words: irritable bowel syndrome with constipation, postprandial distress syndrome, Pinaverium and itopride combination therapy.

Распространенность синдрома перекреста функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) колеблется, по данным эпидемиологических исследований, от 11 до 27% [1]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 году, показал, что частота СРК у пациентов с ФД составляет 37% в сравнении с 7% у лиц без ФД [2]. СРК с запором (СРК-З) чаще всего сочетается с постпрадиальным дистресс-синдромом (ПДС) [3, 4, 5]. Тактика ведения пациентов с перекрестом СРК-З и ПДС не разработана. Для лечения ПДС наиболее эффективным и безопасным считается прокинети-

итоприда гидрохлорид (ИГ) [6, 7, 8]. Первой линией терапии любого варианта СРК являются спазмолитики [9]. По данным мета-анализа 29 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2333 пациентов с СРК, высокая эффективность была отмечена при использовании пинаверия бромидом (ПБ) [10]. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ПБ и ИГ у больных с перекрестом СРК-З и ПДС изучены недостаточно [5].

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности монотерапии ПБ

и комбинированной терапии ПБ с ИГ на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с перекрестом СРК-З и ПДС.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки в исследование было включено 105 больных с перекрестом СРК-З и ПДС (85 женщин и 20 мужчин, средний возраст $36,9 \pm 0,2$ года). Диагноз ПДС и СРК-З был установлен согласно III Римским критериям [6, 11].

При включении пациентов в исследование изучили частоту и выраженность клинических симптомов СРК-З

Таблица 1
Исходные характеристики двух групп пациентов с СРК-3

Показатель	Группа 1, n = 47	Группа 2, n = 58	p
Средний возраст в годах, $X \pm m_x$	37,0 $\pm$ 0,3	36,5 $\pm$ 0,2	0,156
Женщины / мужчины, n	38 / 8	47 / 12	0,896
Индекс массы тела, кг/м ² , $X \pm m_x$	23,7 $\pm$ 0,5	24,1 $\pm$ 0,6	0,620
Курение, n (%)	7 (14,9)	9 (15,5)	0,854
Длительность анамнеза СРК, лет, $X \pm m_x$	4,9 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 0,6	0,664
Метеоризм, n (%)	44 (93,6)	53 (91,4)	0,952
Тяжесть запора (диапазон: 0–24), баллы, $X \pm m_x$	8,7 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,2	0,637
Выраженность абдоминальной боли по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	58,5 $\pm$ 2,9	56,9 $\pm$ 1,7	0,620
Выраженность метеоризма, по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	53,7 $\pm$ 1,9	52,9 $\pm$ 1,5	0,738
Выраженность тяжести в эпигастрии по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	48,6 $\pm$ 2,0	45,3 $\pm$ 1,1	0,132
Чувство раннего насыщения, n (%)	13 (27,6)	20 (34,5)	0,591
Отрыжка воздухом, n (%)	21 (44,7)	33 (56,9)	0,224
Тошнота, n (%)	27 (57,4)	26 (44,8)	0,276
Итоговый индекс физического здоровья, SF-36, баллы, $X \pm m_x$	39,7 $\pm$ 0,7	40,0 $\pm$ 0,5	0,722
Итоговый индекс психического здоровья, SF-36, баллы, $X \pm m_x$	36,9 $\pm$ 0,9	37,2 $\pm$ 0,4	0,746

и ПДС, качество жизни. Для оценки выраженности абдоминальной боли, метеоризма, чувства переполнения (тяжести) в эпигастрии использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) длиной 100 мм, где деление «0» соответствовало отсутствию симптома, а «100» — максимальной выраженности симптома [12]. Тяжесть запора определили с помощью шкалы CSS (Constipation Severity Scale) [13]. Частоту метеоризма, чувства раннего насыщения, тошноты и отрыжки воздухом оценили по количеству дней с клиническими симптомами в неделю. Оценку качества жизни выполнили с помощью опросника SF-36 (SF-36, Health Status Survey) [14]. Проведен расчет интегральных показателей психического и физического компонентов здоровья профиля SF-36.

Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы: основную (1) и сравнения (2). Не отмечено достоверных различий между группами пациентов по полу, возрасту, частоте курения, индексу массы тела, частоте и выраженности клинических симптомов СРК и ПДС, уровню качества жизни (табл. 1).

Пациенты группы 1 (n = 47) на протяжении месяца получали комбинированную терапию ПБ в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема, и ИГ в дозе 150 мг в сутки, разделенной на три приема. Пациенты

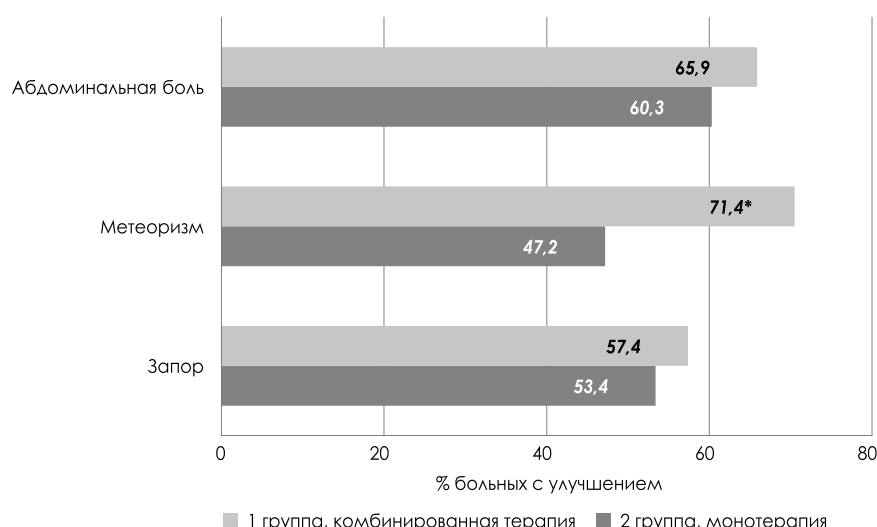


Рисунок 1. Удельный вес больных с улучшением симптомов СРК-3 после курса терапии. Примечание: * — достоверные различия между группами 1 и 2 ($p = 0,035$).

группы 2 на протяжении месяца получали монотерапию ПБ в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема. Через месяц от начала лечения были изучены клиническая симптоматика и показатели качества жизни у включенных в исследование пациентов.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat 2000. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения ($X \pm m_x$). Категориальные переменные показаны в процентах. Достоверность различий количественных

переменных определена по критерию t Стьюдента. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Для непараметрических признаков применен критерий χ^2 , а при небольшом числе наблюдений — двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через месяц терапии отмечалось значительное уменьшение выраженности абдоминальной боли у 31 (65,9%) больного группы 1 и 35

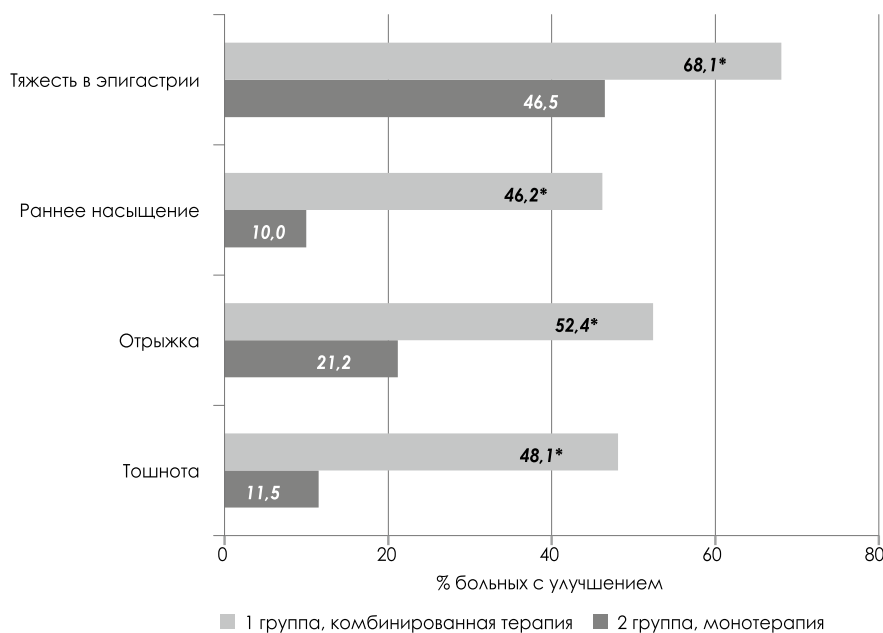


Рисунок 2. Удельный вес больных с уменьшением диспепсических жалоб после лечения. Примечание: * — достоверные различия между группами 1 и 2 ($p < 0,05$).

(60,3%) пациентов группы 2 (рис. 1; табл. 2). Доля пациентов с уменьшением абдоминальной боли существенно не различалась между группами ($p = 0,831$). Статистически значимых межгрупповых различий в интенсивности абдоминальной боли к моменту окончания курса терапии не выявлено ($p > 0,05$). Удельный вес пациентов со значительным уменьшением метеоризма оказался достоверно выше среди больных группы 1, получавших комбинированную терапию, чем среди пациентов группы монотерапии (70,5 и 47,2% соответственно; $p = 0,035$) (рис. 1). Выраженность метеоризма у больных группы комбинированной терапии уменьшилась в большей степени, чем у пациентов группы монотерапии ($p = 0,005$) (табл. 2). Уменьшение тяжести запора по шкале CSS отмечено у 27 (57,4%) пациентов группы 1 и 31

(53,4%) больного группы 2, различия в доле пациентов с нормализацией стула статистически незначимы ($p > 0,05$) (рис. 1). Степень тяжести запора после лечения была достоверно меньше у больных группы 1 в сравнении с аналогичным показателем у больных группы 2 ($p = 0,013$) (табл. 2).

При анализе частоты и выраженности диспепсических жалоб после курса терапии оказалось, что лучшие результаты были отмечены у пациентов группы 1 на фоне комбинированной терапии (рис. 2). Чувство переполнения в эпигастрии (табл. 2) достоверно уменьшилось у 32 (68,1%) пациентов группы 1 и 27 (46,5%) пациентов группы 2 ($p = 0,044$). Среднее значение тяжести в эпигастрии по ВАШ у больных группы 1 оказалось достоверно меньше, чем у пациентов группы 2 ($15,9 \pm 1,7$ и $28,4 \pm 2,1$ мм

соответственно; $p < 0,0001$). Чувство раннего насыщения полностью исчезло у 6 из 13 (46,2%) пациентов группы 1 и у 2 из 20 (10%) пациентов группы 2 ($p = 0,035$, точный критерий Фишера). Жалобы на отрыжку купированы у 11 из 21 (52,4%) пациентов группы 1 и у 7 из 33 (21,2%) пациентов группы 2 ($p = 0,036$, точный критерий Фишера). Тошнота перестала беспокоить 13 из 27 (48,1%) пациентов группы 1 и 3 из 26 (11,5%) пациентов группы 2 ($p = 0,006$, точный критерий Фишера) (рис. 2). Таким образом, комбинированная терапия ПБ и ИГ оказалась более эффективной в устранении симптомов СРК-3 и ПДС, чем монотерапия миотропным спазмолитиком.

Следует отметить, что у 4 (8,5%) пациентов группы 1 в первый день приема комбинированной терапии отмечалось учащение стула до 3–4 раз в день. Диарея самостоятельно прошла на следующий день без отмены терапии. У 1 (2,1%) пациента группы 1, помимо учащения стула, усилился абдоминальный болевой синдром, что привело к преждевременному прекращению приема комбинации данных препаратов. Таким образом, комбинированная терапия характеризовалась отсутствием серьезных побочных эффектов и в целом хорошо переносилась пациентами.

У пациентов с положительной клинической динамикой отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение интегральных показателей физического и психического здоровья профиля SF-36 (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время спазмолитики являются базисными препаратами для лечения пациентов с СРК [9]. Ме-

Таблица 2
Динамическая оценка выраженности клинических симптомов СРК-3 и ПДС у больных двух групп с положительным эффектом медикаментозной терапии

Клинический симптом, $X \pm m_x$	1 группа (комбинированная терапия)		2 группа (монотерапия)		p
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	
1	2	3	4	5	3/5
Абдоминальная боль по ВАШ, мм	$58,5 \pm 2,9$	$19,5 \pm 1,9^*$	$56,9 \pm 1,7$	$23,9 \pm 2,2^*$	0,141
Метеоризм по ВАШ, мм	$53,7 \pm 1,9$	$7,8 \pm 0,6^*$	$52,9 \pm 1,5$	$10,9 \pm 0,9^*$	0,005
Тяжесть запора, баллов	$8,7 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,1^*$	$8,9 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2^*$	0,013
Чувство переполнения в эпигастрии по ВАШ, мм	$48,6 \pm 2,0$	$15,9 \pm 1,7^*$	$45,3 \pm 1,1$	$28,4 \pm 2,1^*$	$< 0,0001$

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,001$) до и после лечения внутри каждой группы.

та-анализ результатов 29 исследований с участием 2333 пациентов с СРК продемонстрировал достоверно более высокую эффективность спазмолитиков по сравнению с плацебо для купирования абдоминальной боли, при этом показатель NNT составил 7 единиц [10]. По результатам нашего исследования, монотерапия спазмолитиком ПБ при синдроме перекреста СРК-3 и ПДС, несмотря на значительное снижение интенсивности абдоминального болевого синдрома и метеоризма, не способна устранить у большинства пациентов чувство тяжести в эпигастрии, тошноту, отрыжку воздухом и чувство раннего насыщения.

Учитывая значимую роль нарушений моторики желудка при ПДС, препараты, оказывающие прокинетиическое действие, можно отнести к средствам патогенетической терапии [7]. Из прокинетиков наиболее безопасным и эффективным считается итоприда гидрохлорид [7, 8]. По данным мета-анализа, в котором обобщены результаты девяти исследований (2 620 пациентов), эффективность ИГ в отношении чувства тяжести в эпигастрии и раннего насыщения у больных с ФД оказалась достоверно выше, чем у других прокинетиков или плацебо [8].

Результаты нашего исследования показали, что применение комбинации спазмолитика пинаверия бромид и прокинетики итоприда гидрохлорида достоверно повышает эффективность терапии пациентов с перекрестом СРК-3 и ПДС, что сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Особенности метаболизма итоприда гидрохлорида и пинаверия бромид позволили избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при их комбинированном применении. В экспериментальных работах показано, что итоприда гидрохлорид метаболизируется под действием флавинозависимой монооксигеназы в печени, поэтому его назначение не приводит к клинически значимым фармакокинетическим лекарственным взаимо-

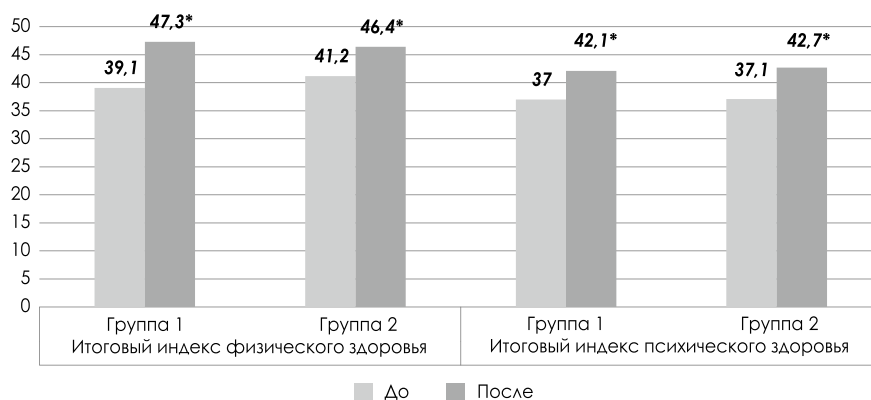


Рисунок 3. Динамическая оценка итоговых индексов качества жизни у больных двух групп с улучшением после курса медикаментозной терапии. Примечание: * — статистически значимые различия до и после лечения ($p < 0,001$).

действия [15]. Пинаверия бромид имеет низкую скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте, поэтому лекарственные взаимодействия с ПБ маловероятны [16].

Выводы

В сравнении с монотерапией пинаверия бромидом, 4-недельная комбинированная терапия пинаверия бромидом и итоприда гидрохлоридом является достоверно более эффективной в устранении симптомов СРК-3 и ПДС ($p < 0,05$), что сопровождается повышением качества жизни пациентов (SF-36; $p < 0,001$).

Список литературы

1. Suzuki H., Hibi T. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome — are both diseases mutually exclusive? // *Neurogastroenterol Motil.* — 2011. — Vol. 17, No. 4. — P. 360–365.
2. Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin Gastroenterol Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 401–409.
3. Wang A., Liao X., Xiong L., Peng S., Xiao Y., Liu S., Hu P., Chen M. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 43.
4. Matsuzaki J., Suzuki H., Asakura K., Fukushima Y., Inadomi J.M., Takebayashi T., Hibi T. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms // *Neurogastroenterol Motil.* — 2012. — Vol. 24, No. 4. — P. 325–364.
5. Крапивная О.В., Алексеев С.А. Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итоприда гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника

ника и функциональной диспепсии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2015. — Т. 25, № 2. — С. 22–27.

6. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130, No. 5. — P. 1466–1479.
7. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastroduodenal Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, No. 6. — P. 1380–1392.
8. Huang X., Lv B., Zhang S., Fan Y.H., Meng L.N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, No. 48. — P. 7371–7377.
9. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, No. 6. — P. 1393–1407.
10. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *The Cochrane Library.* — 2013. — Issue 3.
11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // *Gastroenterology* — 2006. — Vol. 130, No. 5. — P. 1480–1491.
12. Miller, L.E. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials // *Ann Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 27, No. 4. — P. 338–345.
13. Wong R.K., Palsson O.S., Turner M.J. et al. Inability of the Rome III Criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2228–2234.
14. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection // *Med Care.* — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.
15. Mushirola T., Douya R., Takahara E., Nagata O. The Involvement of Flavin-Containing Monooxygenase but Not CYP3A4 in Metabolism of Itopride Hydrochloride, a Gastroprokinetic Agent: Comparison with Cisapride and Mosapride Citrate // *Drug Metab Dispos.* — 2000. — Vol. 28, No. 10. — P. 1231–1237.
16. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome // *World Journal of Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 20, No. 20. — P. 6031–6043.

Для цитирования. Крапивная О.В. Сравнительная оценка эффективности монотерапии пинаверия бромидом и комбинированной терапии пинаверия бромидом с итоприда гидрохлоридом у пациентов с перекрестом синдрома раздраженного кишечника с запором и постпрандиального дистресс-синдрома // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 3. — № 395. — С. 54–57

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Медицинский алфавит

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Дерматология», «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

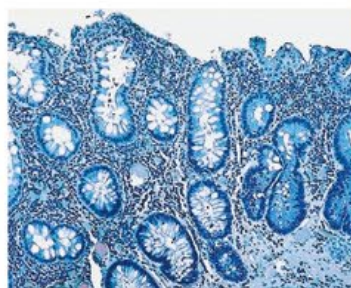
Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Quantum Blue (Bühlmann, Швейцария)

РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

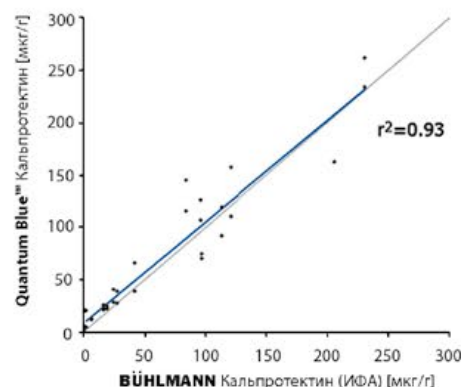
Кальпротектин – маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

Кальпротектин в кале позволяет дифференцировать воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) от синдрома раздраженного кишечника (СРК)

Высокая диагностическая ценность:
низкая концентрация – отсутствие органического заболевания кишечника

Чувствительность для болезни Крона 99,9%,
специфичность 97%

Чувствительность для СРК 85%, специфичность 71



ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА:

Общая продолжительность анализа:
экстракция – 5 минут + собственно анализ – 12 минут

Отличная корреляция результатов анализа с данными, полученными методом ИФА ($r^2=0.93$)



Quantum Blue®
Reader



ЗАО БиоХимМак / 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, строение 11 /
телефон (495) 647-27-40, 939-10-60 / факс (495) 939-09-97 / e-mail: info@biochemmack.ru /
www.biochemmack.ru

УРСОДЕЗ®

Лечение и защита печени!

250 мг

№40, 50, 100, 120

500 мг

№30



РАБЕПРАЗОЛ-С3

10 мг

№ 14, 28

20 мг

№ 14, 28

Наслаждайся любимой едой без изжоги!

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА 
www.ns03.ru