

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

27 (324) 2017

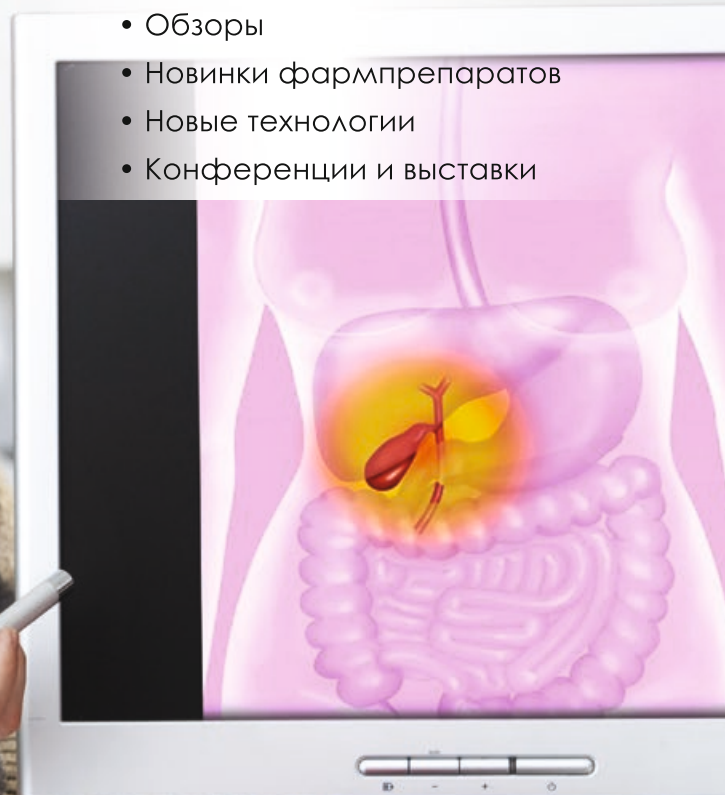
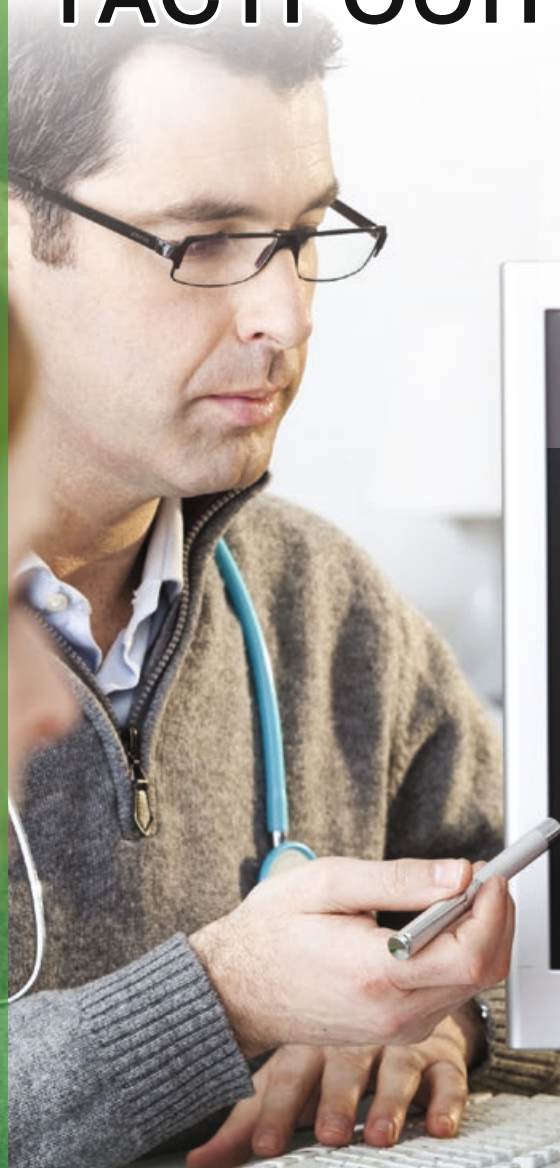


MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

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

Возьми в дорогу от язвы,
гастрита и изжоги!

РАБЕПРАЗОЛ-СЗ



20 мг

14, 28 капсул

10 мг

14, 28 капсул



СКОРОСТЬ

- Наивысшая скорость действия по сравнению с омепразолом, пантопразолом, лансопразолом¹
- Длительный антисекреторный эффект до 24 часов



ТОЧНОСТЬ

- Блокирует синтез соляной кислоты непосредственно в париетальных клетках желудка



БЕЗОПАСНОСТЬ

- Низкое лекарственное взаимодействие²
- Применяется у пожилых пациентов и детей от 12 лет и более (ГЭРБ)²
- Коррекция дозы при почечной недостаточности не требуется²

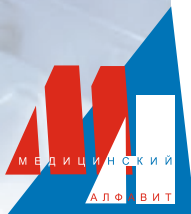
Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

20 лет
рядом с вами

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА
GMP

¹ Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // Eur J Clin Pharmacol. 2009 Vol. 65. P.19-31

² Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Рабепразол-СЗ



Практическая гастроэнтерология. Том 3

Медицинский алфавит №27 (324) 2017

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Сеница

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

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

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В.А. Голубев, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф.
В.И. Покровский, д.м.н., проф.
С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
В.Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С.К. Терновой, д.м.н., проф.
Е.И. Ткаченко, д.м.н., проф.
Н.В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С.Н. Шербо, 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 теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 6 октября 2017 года

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несет автор.

Содержание

- 5 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать?
В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук
- 11 Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения
Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, Н.В. Барышникова
- 15 Синдром дисфагии в клинической практике*
Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко
- 21 Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Триада Сейнта (обзор литературы и анализ собственного наблюдения)
А.Б. Кривошеев, М.А. Кондратова, П.П. Хавин, Л.А. Хван, Т.В. Ермаченко, И.А. Кривошеева
- 25 Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии
Ю.П. Успенский, Е.В. Балукowa
- 34 Подписка

Contents

- 5 *Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do?*
V.I. Simanenko, S. V. Tikhonov, N. B. Lishchuk
- 11 *Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: features of complex treatment*
Yu. P. Uspensky, Yu. A. Fominykh, N. V. Baryshnikova
- 15 *Syndrome of dysphagia in clinical practice*
N. B. Gubergritz, N. V. Belyaeva, A. E. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko
- 21 *Diverticular disease of colon. Triad of Saint (Review of literature and analysis of own observation)*
A. B. Krivosheev, M. A. Kondratova, P. P. Khavin, L. A. Khvan, T. V. Ermachenko, I. A. Krivosheeva
- 25 *Non-alcoholic fatty liver disease: current therapeutic prospects*
Yu. P. Uspensky, E. V. Balukowa
- 34 *Subscription*

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку
и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.



Редакционный совет

Главный редактор

Мишушкин 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

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «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

Акимкин Василий Геннадьевич (г. Москва), академик РАН, д.м.н., проф., зам. директора по эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

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 БУЗ московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Ивановский государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н. проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВПО «Новосибирского государственного университета» (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 ВПО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней БГУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н. проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «ОмГМУ»

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ГБОУ 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 ГБОУ ВПО «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 БШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы», зав. кафедрой терапии ГБОУ ДПО «КГМА»

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

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», зам. гл. врача по терапевтической помощи ЦКБ гражданской авиации

Шатихин Андрей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

Akimkin V. G. MD, DMSci,
professor, RASci Corr. Mem.

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V.
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

Stryuk R. I.
MD, DMSci, professor

Shatikhin A. 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. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. — 2015. — Том 2 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — 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.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать?

В. И. Симаненков, д.м.н. зав. кафедрой
С. В. Тихонов, к.м.н., ассистент кафедры
Н. Б. Лищук, аспирант кафедры

Кафедра терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do?

V. I. Simanenkova, S. V. Tikhonov, N. B. Lishchuk

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Статья посвящена результатам собственного исследования, посвященного проблеме коморбидности ГЭРБ и ожирения. Пациентам с ГЭРБ проводилось антропометрическое обследование, суточная рН-импедансометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта, фиброгастродуоденоскопия, определялся компонентный состав тела. Индекс массы тела и процентное содержание жировой ткани в организме не имели значимой корреляционной связи с функциональными нарушениями в гастроэзофагеальной зоне в отличие от величины окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер. При увеличении окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер отмечалось достоверное увеличение болюсного времени в пищеводе за счет присутствия слабокислого и щелочного, но не кислого рефлюктата, увеличение количества не кислых проксимальных рефлюксов.

Ключевые слова: ГЭРБ, ожирение, абдоминальное ожирение, рН-импедансометрия, не кислые (смешанные, щелочные) рефлюксы.

Summary

The article is about the results of our research of the comorbidity of GERD and obesity. Patients with GERD was performed daily pH-impedancemetry of upper gastrointestinal tract, fibrogastroduodenoscopy, anthropometric survey, impedancemetry of body. Body mass index and the percentage of body fat had no significant correlation with functional disturbances in the gastroesophageal area, in contrast to the waist circumference and against the waist circumference / hips circumference. With an increase in waist circumference and waist circumference / hips circumference noted a significant increase in the time of bolus in the esophagus due to the presence of weakly acidic and alkaline bolus, but not acidic.

Key words: GERD, obesity, abdominal obesity, pH Impedance measurement, non-acidic (mixed, alkaline) refluxes.

Введение

Многочисленные исследования, посвященные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), демонстрируют, что данное заболевание чаще встречается у пациентов с избыточным весом и ожирением. Так, при избыточном весе (индекс массы тела [ИМТ] выше 25 кг/м²) вероятность присутствия симптоматики ГЭРБ увеличиваются в два раза, а при ожирении (ИМТ выше 30 кг/м²) — в три раза по сравнению с пациентами с нормальным весом. При этом набор веса ассоциирован с увеличением риска появления изжоги и (или) регургитации, а снижение веса с их редукцией [1]. Исследование ProGERD, включившее в себя 6215 пациентов, продемонстрировало, что с нарастанием ИМТ в большей степени увеличивается интенсивность регургитации, чем изжоги; а ИМТ более 30 кг/м² ассоциирован с увеличением шансов присутствия тяжелого рефлюксного эзофагита

(РЭ) в 2,51 раза у женщин, при этом у мужчин данная связь не определялась [2].

Работы с применением суточной рН-метрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) показали, что при ИМТ более 30 кг/м² у пациентов отмечается достоверное увеличение количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), рефлюксных эпизодов длительностью более 5 минут, абсолютного и процентного времени закисления пищевода в течение суток, причем данные изменения были наиболее выражены в постпрандиальный период [3].

ГЭРБ у пациентов с ожирением характеризуется более тяжелым течением. В работе Ruhl et al. демонстрируется, что больные с сочетанием рефлюксной болезни и ожирения достоверно чаще госпитализируются в стационары по причинам, связанным с ГЭРБ, чем пациенты с нормальным ИМТ [4].

Наличие ожирения ассоциировано с повышением риска развития осложнений ГЭРБ, в частности, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, при этом риск развития пищевода Барретта связан именно с абдоминальным ожирением (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), а не с повышенным ИМТ [5, 6].

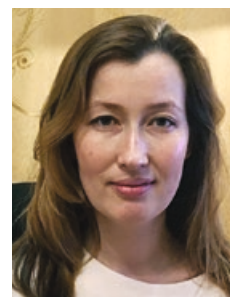
В немногочисленных работах приводятся данные, что нехирургические методы снижения веса не оказывают значимого влияния на течение ГЭРБ [7]. При этом большинство авторов все-таки указывают на позитивное влияние коррекции веса на клиническую и эндоскопическую картину рефлюксной болезни. В работе Jacobson et al. было продемонстрировано, что снижение веса у женщин на 3 кг/м² ассоциировано с уменьшением частоты и интенсивности изжоги на 40 % [1]. В другом исследовании снижение веса



В. И. Симаненков



С. В. Тихонов



Н. Б. Лищук

на 4 кг приводило к уменьшению интенсивности симптоматики ГЭРБ на 75 % [8].

В настоящее время в медицинской литературе доминируют две теории, объясняющие взаимосвязь ГЭРБ и ожирения: механическая и эндокринно-метаболическая.

Механическая теория в основном базируется на факте повышения интраабдоминального и интрагастального давления у пациентов с ожирением, в особенности с его абдоминальной формой. Данные патофизиологические особенности способны оказывать влияние на базальное давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и его транзиторные расслабления. Увеличение количества транзиторных расслаблений НПС продемонстрировано во многих исследованиях, при этом вопрос об изменении базального давления дискуссионен. Так, в ряде работ было продемонстрировано отсутствие достоверных отличий в уровне базального давления НПС у пациентов с повышенным и нормальным ИМТ [9].

Взаимосвязь изменения моторики НПС и ожирения можно объяснить характером употребляемой пищи. Известно, что употребление в пищу большого количества жиров может приводить к уменьшению давления НПС и увеличению количества его транзиторных расслаблений. Данная взаимосвязь может быть связана с тем, что высококалорийная и жирная пища большее время находится в желудке по сравнению с низкокалорийной углеводной или белковой [10].

Количество транзиторных расслаблений НПС также нарастает на фоне растяжения желудка большими объемами потребляемой пищи и уменьшения продолжительности приема пищи. Так, принятие пищи за период времени менее 5 минут приводит к достоверному увеличению количества транзиторных расслаблений НПС по сравнению с продолжительностью еды более 30 минут [11].

Другим негативным компонентом влияния на течение ГЭРБ является частое присутствие выраженной хиатальной грыжи у пациентов с ожирением, в особенности с его абдоминальным

типом [12]. В ряде работ было продемонстрировано, что в процессе вдоха повышение интрагастального давления и нарастание желудочно-пищеводного градиента пропорционально ИМТ. По всей видимости, у пациентов с ожирением во время вдоха происходит хроническое выраженное разобщение зон давления НПС и ножек диафрагмы, что обуславливает возникновение и прогрессирование хиатальной грыжи и возникновение хронических моторных нарушений в гастроэзофагеальной зоне [13, 14].

Таким образом, можно сказать, что ожирение, в особенности абдоминальное, ассоциировано с увеличением количества транзиторных расслаблений НПС, постпрандиальных ГЭР и времени с рН в пищеводе менее 4, что обуславливается присутствием хиатальной грыжи, повышенным интрагастальным давлением, увеличением времени нахождения пищи в желудке и нарастанием желудочно-пищеводного градиента [14].

Эндокринно-метаболическая теория, объясняющая коморбидность ГЭРБ и ожирения, базируется на данных о том, что жировая ткань является самым крупным эндокринным органом в организме, продуцирующим большое количество адипокинов: лептин, амелин, ФНО- α , провоспалительные интерлейкины. Данные вещества способны поддерживать воспаление в дистальном отделе пищевода, а также влиять на моторно-секреторную активность различных участков ЖКТ [15]. Так, в некоторых работах было продемонстрировано, что париетальные клетки желудка у пациентов с ожирением более чувствительны к стимулирующему влиянию гастрина и пентагастрина, менее чувствительны к секретину, у таких пациентов отмечается более выраженная кислотопродукция, а также повышенная чувствительность пищевода к кислотным стимулам. Кроме того, у пациентов с ожирением отмечается измененный синтез желчи и секрета поджелудочной железы, уменьшение стимулирующего влияния холецистокинина на секреторную активность поджелудочной железы, моторику желчного пузыря и высвобождение гастрина [16].

Необходимо отметить, что связи, описываемые механической теорией, являются более достоверными и четкими и в большей степени объясняют коморбидность ГЭРБ и ожирения.

В последнее время в медицинской литературе активно обсуждается проблема гетерогенности ГЭРБ [17]. Так крупный мета-анализ продемонстрировал, что ГЭРБ в 37 % случаев является некислотной по своей природе, а 80 % хронического кашля, ассоциированного с ГЭРБ, также связано с некислотными рефлюксами [18]. В другой работе было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ 65 % ГЭР — это кислые, 29 % — слабокислые, а 6 % — щелочные рефлюксы [19, 20].

В настоящей статье представлены результаты собственного клинического исследования, в котором пациентам с ГЭРБ с различным ИМТ проводилась суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ с целью изучения вклада некислотных ГЭР в патогенез рефлюксной болезни у пациентов с нормальным весом, различными типами и степенями ожирения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 84 пациента с ГЭРБ: 40 (47,5 %) мужчин и 44 (52,5 %) женщины $51,86 \pm 14,00$ года, НЭРБ выявлялась у 46 (55 %), рефлюксный эзофагит у 38 (45 %) пациентов. Всем пациентам выполнялось физикальное обследование, включая определение антропометрических показателей, проводилась фиброгастроэзофагоскопия (ФГДС), суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ, определялся компонентный состав организма, проводилось экспериментально-психологическое тестирование при помощи опросников SF-36, Спилберга-Ханина, Бэка. Суточная рН-импедансометрия проводилась аппаратом «ГастроСкан-ИАМ», компонентный состав организма определялся прибором «Диамант — анализатор импедансный состава тела».

В табл. 1. представлены основные характеристики участников исследования.

Результаты исследования

В нашем исследовании мы не обнаружили связи избыточного веса

Таблица 1
Основные характеристики 84 участников исследования

Показатель	M ± SD	Показатель	M ± SD	Показатель	M ± SD
Возраст (лет)	51 ± 8,6	Мужчины / женщины	40 / 44	НЭРБ / РЭ	46 / 38
ИМТ(кг/м ²)	28,2 ± 4,5	Окружность талии (ОТ) в см	89,7 ± 12,3	Окружность бедер (ОБ) в см	102,8 ± 5,6
ОТ/ОБ	0,84	% жировой ткани	25,1 ± 5,0	Опросник Бэка	8,1 ± 6,1
Опросник Спилбергер-Ханина (реактивная тревожность)	37,3 ± 14,6	Опросник Спилбергер-Ханина (личностная тревожность)	43,8 ± 9,6	Все ГЭР	82 ± 26
ГЭР кислые	29 ± 15	ГЭР слабокисл.	44 ± 23	ГЭР слабощелочные	8 ± 10
ГЭР проксимальные	39 ± 17,5	ГЭР проксимальные кислые	15 ± 11	ГЭР проксимальные слабокислые	20 ± 14
ГЭР проксимальные щелочные	3,1 ± 4,7	Индекс DeMeester	8,3 ± 6,1	Время клиренса болюса (с)	16 ± 6

Таблица 2
Числовые показатели суточной рН-импедансометрии пациентки 62 лет с абдоминальным ожирением I степени и внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни

Показатель	Норма	Пациент
Общее количество ГЭР	Менее 73	120
Кислые ГЭР	Менее 55	42
Слабокислые ГЭР	Нет нормы	57
Слабощелочные ГЭР	Отсутствуют	21
Общее рефлюксное время, %	Меньше 1,4	2,0
Кислое рефлюксное время, %	Меньше 1,1	1,2
Слабокислое рефлюксное время, %	Нет нормы	0,7
Слабощелочное рефлюкс. время, %	0	0,1
Средний клиренс болюса, с	Меньше 44	9
Индекс DeMeester	Меньше 14,7	4,0
Количество проксимальных ГЭР	0	43

и ожирения с частотой и выраженностью изжоги и регургитации, формой ГЭРБ, качеством жизни и личностными особенностями пациентов. Так не было выявлено значимых различий в ИМТ между группами НЭРБ и РЭ, но пациенты с абдоминальным ожирением достоверно чаще встречались в группе РЭ: ОТ / ОБ в группе РЭ составляла 0,89 ± 0,60 против 0,82 ± 0,70 в группе НЭРБ ($p < 0,05$). При этом в процессе сопоставления антропометрических данных результатов исследования компонентного состава тела со значениями, полученными в процессе проведения суточной рН-импедансометрии, мы не выявили явных связей данных показателей с кислыми ГЭР.

Окружность талии, но не ИМТ, и процентное содержание жира в организме достоверно коррелировали с количеством щелочных ГЭР (коэффициент корреляции [КК] = 0,53), слабокислым (рН = 4–7) болюсным временем в пищеводе в минутах и процентах (КК = 0,52) и общим болюсным временем в пищеводе в минутах и процентах (КК = 0,48 и 0,52 соответственно).

Отношение ОТ к ОБ имело положительную корреляционную связь с количеством высоких проксимальных кислых ГЭР (КК = 0,46), слабокислым болюсным временем в пищеводе в минутах и процентах (КК = 0,44 и 0,43 соответственно), общим болюсным временем в пищеводе в минутах и процентах (КК = 0,51 и 0,52 соответственно).

Как говорилось выше, величина ИМТ не была связана ни с одним из рН-метрических показателей. Степень ожирения имела связь с ко-

личеством щелочных рефлюксов (КК = 0,7); щелочным болюсным временем в пищеводе в минутах и процентах (КК = 0,66 и 0,63 соответственно). Процент содержания жировой ткани в организме коррелировал с количеством щелочных рефлюксов (КК = 0,52), имел слабую отрицательную корреляционную связь с общим временем с рН < 4 в пищеводе (КК = -0,45), количеством и продолжительностью кислых рефлюксов длительностью более 5 минут (КК = -0,46); продолжительностью наиболее длительного рефлюкса (КК = -0,47) и индексом DeMeester (КК = -0,52).

У пациентов с абдоминальным ожирением достоверно чаще встречались внепищеводные проявления ГЭРБ: рефлюкс-ассоциированный кашель, ларингит и фарингит — 32 против 17% ($p < 0,05$). Также в группе пациентов с абдоминальным ожирением чаще при проведении суточной рН-импедансометрии выявлялся ду-

оденогастральный рефлюкс (ДГР), имелась сопутствующая патология билиарной зоны, в частности, холецистэктомия в анамнезе по поводу желчнокаменной болезни: 27 против 11 % ($p < 0,05$).

В табл. 2 и на рис. 1 представлены результаты суточной рН-импедансометрии верхних отделов ЖКТ пациентки 62 лет с НЭРБ и хиатальной грыжей, жалобами на тошноту, отрыжку, горечь во рту, ком в горле и сухой кашель по утрам. На протяжении трех лет у пациентки присутствует внепищеводное проявление ГЭРБ по типу эрозирования зубной, хронического ларингита и фарингита. При физикальном и инструментальном обследовании у пациентки выявлялось ожирение I степени (ИМТ = 30,74 кг/м²) по абдоминальному типу (ОТ = 101 см, ОТ/ОБ = 0,87). При проведении суточной рН-импедансометрии у пациентки выявляется преобладание не кислых ГЭР.

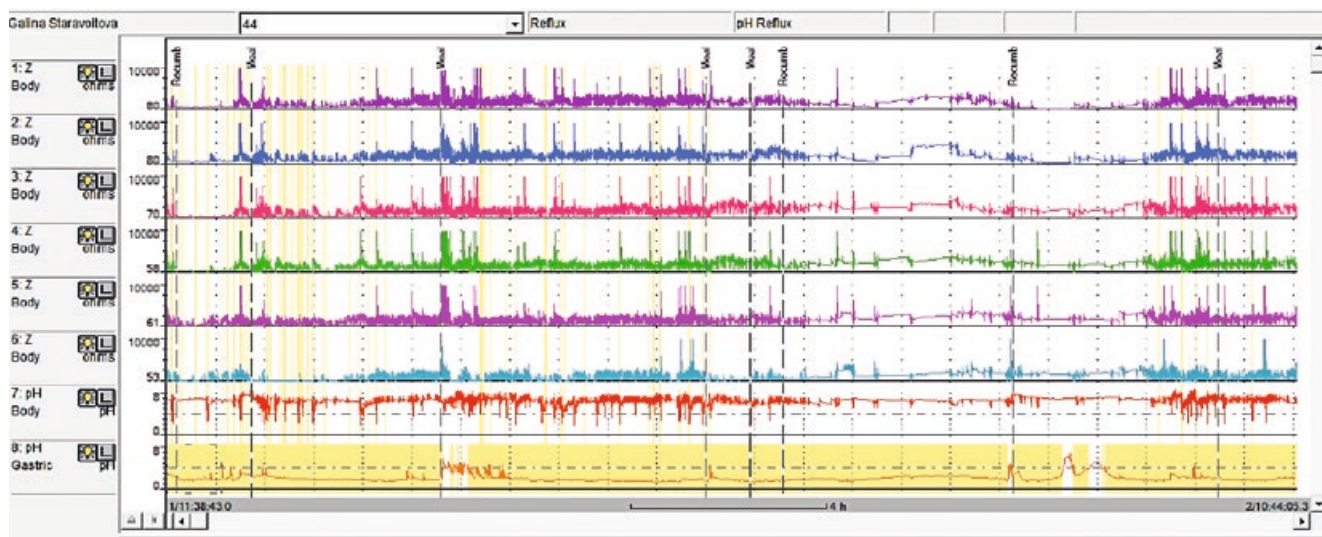


Рисунок 1. Графические результаты суточной pH-импедансометрии пациентки 62 лет с абдоминальным ожирением I степени и внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни.



Рисунок 2. Патогенез развития ГЭРБ у пациента с ожирением.

На pH-импедансограмме, представленной на рис. 1, видно, что у пациентки не выявляется патологическое количество кислых рефлюксов (второй график снизу демонстрирует pH в пищеводе на протяжении суток), однако на шести импедансометрических пищеводных датчиках (1–6-й датчики сверху) определяется патологическое количество неких ГЭР.

Обсуждение результатов

По результатам нашего исследования абдоминальный тип ожирения ассоциирован со специфическими особенностями патогенеза ГЭРБ — преобладанием неких и проксимальных ГЭР. При этом у пациентов без абдоминального ожирения, но с патологически повышенным ИМТ данной закономерности не выявляется. Для объяснения данного факта нами предлагаются несколько гипотез.

1. Абдоминальное ожирение, обуславливающее нарастание давления внутри брюшной полости, приводит к росту не только интрагастрального, но и интрадуоденального давления, что может провоцировать антродуоденальную дискоординацию и возникновение дуоденогастроэзофагальных смешанных рефлюксов.
2. У пациентов с абдоминальным ожирением имеющаяся жировая инфильтрация печени приводит к изменению функциональной активности гепатоцитов, в том числе синтеза компонентов желчи. Нарушения компонентного состава желчи обуславливают изменение химических и реологических свойств желчи, возникновение функциональных нарушений в желчевыводящих путях, а затем и в эзофагогастро-дуоденальной зоне.
3. У пациентов с ожирением может присутствовать жировая инфильтрация сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка, что может приводить к дисфункции данной структуры.
4. Висцеральная жировая ткань, продуцирующая большее количество адипокинов, может оказывать негативное влияние на функционирование нервного аппарата и гладких мышц верхних отделов ЖКТ.
5. Особенности потребляемой пищи у пациентов с ожирением обу-

УРСОСАН

БОЛЬШЕ ЧЕМ
ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**

- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Большинство российских исследований УДХК выполнены именно на препарате Урсосан.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование «РАКУРС». ** GfK, ноябрь 2016.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

словливают возникновение количественно-качественных изменений в кишечном микробиоме (нарастание концентрации бактерий в тонкой кишке, преобладание бактерий рода *Prevotella*), что ведет к изменению гормональной, моторной активности и приводит к нарушениям антроподуоденальной координации.

На рис. 2 представлены особенности патогенеза ГЭРБ у пациентов с ожирением.

Учитывая наличие комплекса моторных нарушений в гастроэзофагеальной, дуоденогастральной зонах и желчевыводящих путях у пациентов с коморбидностью ГЭРБ и ожирения, обоснованным видится применение у таких больных прокинетики итوپрида гидрохлорида (Итомед®), обладающего сочетанным D 2-дофаминоблокирующим и холиномиметическим действием, основанным на ингибировании ацетилхолинэстеразы. Несмотря на то что итوپрида гидрохлорида не оказывает прямого действия на моторику НПС, в ряде работ было продемонстрировано снижение количества его транзитных расслаблений вследствие повышения скорости антрадуоденального перехода, снижения интрагастрального давления, уменьшения количества и длительности дуоденогастральных рефлюксов [21, 22]. Дополнительное регулирующее влияние итوپрида гидрохлорида (Итомед®) на моторику желчевыводящих путей обуславливает его потенциальную высокую эффективность при коморбидности ожирения и ГЭРБ [22]. Стандартным режимом дозирования Итомеда® является прием 50 мг (одна таблетка) три раза в сутки до еды, как правило, на протяжении 2–6 недель.

Другим препаратом, способным оказать влияние на течение ГЭРБ у пациентов с ожирением, является урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®). Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) обладает позитивным влиянием на компонентный состав и кинетику желчи, в том числе за счет изменения состава пула желчных кислот в организме и уменьшения насыщенности желчи холестерином. В данном случае у пациента уменьшение количества смешанных ГЭР на фоне снижения

агрессивности рефлюктата [23]. В соответствии с инструкцией к препарату при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите Урсосан® принимается в дозировке 250 мг в сутки (одна капсула) перед сном. Курс лечения составляет от 10–14 дней до шести месяцев.

Заключение

У пациента с коморбидностью ГЭРБ и ожирения имеется ряд особенностей патогенеза рефлюксной болезни, в частности, присутствие неких смешанных ГЭР, содержащих желчные кислоты. Данный факт обуславливает более тяжелое течение рефлюксной болезни, а также приводит к снижению эффективности стандартных схем кислотосупрессивной терапии. Очевидно, что повышение эффективности лечения у таких пациентов может достигаться за счет параллельного влияния на пищевое поведение больного и коррекцию патологического веса, а также за счет оптимизации терапии ГЭРБ. Так, препаратами, способными уменьшать частоту, а также агрессивность смешанных ГЭР, являются антациды, альгинаты, адсорбенты, прокинетики (Итомед®) и урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®).

Список литературы

1. Jacobson B. S., Somers S. C., Fuchs C. S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006; 354 (22): 2340–8.
2. Nacon M., Labenz J., Jaspersen D. et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation, and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 (11): 1728–1731.
3. El-Serag H. B., Ergun G. A., Pandolfino J. et al. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut*. 2007; 56 (6): 749–755.
4. Ruhl C. E., Everhart J. E. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: The NHANES I Epidemiologic follow up study. *First National Health and Nutrition Examination Survey*. *Ann Epidemiol*. 1999; 9: 424–435.
5. Corley D. A., Kubo A., Levin T. R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007; 133 (1): 34–41.
6. Hampel H., Abracham N., El-Serag H. B. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications. *Ann Int Med*. 2005; 143 (3): 199–211.
7. Mathus-Vliegen E. M., M. van Weeren, P. V. Van Eerten LOS function and obesity:

the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003; 68: 161–168.

8. Fraser-Moodie C. A., Norton B., Gornall C., et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 4: 337–340.
9. O'Brien T. F. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) and esophageal function in obese humans. *J Clin Gastroenterol*. 1980; 2: 145–148.
10. Kendrick M. L., Houghton S. G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus*. 2006; 19 (2): 57–63.
11. Wildi S. M., Tutuian R., Castell D. O. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1645–1651.
12. Wilson L. J., Ma W., Hirschowitz B. I. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2840–2844.
13. Wu J. C., Mui L. M., Cheung C. M. et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007; 132 (3): 883–889.
14. Pandolfino J. E., El-Serag H. B., Zhang Q. et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006; 130 (3): 639–649.
15. Chang P. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 161–173.
16. Wisen O., Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal. *Meta*. 1992; 41: 390–395.
17. Симаненков В. И., Тихонов С. В., Лищук Н. Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. *РМЖ*. 2016; 17: 1119–1124.
18. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K. et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005; 54: 449–54.
19. Sifrim D., Mittal R., Fass R. et al. Review article: Acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 5 (9): 1003–17.
20. Boeckstaens G. E., Smout A. Systematic review: Role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 334–43.
21. Giurcan R., Voiosu T. A. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Rom J Intern Med*. 2010; 48: 9–15.
22. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. Functional dyspepsia: a pragmatic approach. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (1): 99–105.
23. Лищук Н. Б., Симаненков В. И., Тихонов С. В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4): 57–63.
24. www.rlsnet.ru/tn_index_id_36285.htm. Обращение от 21.09.2017.
25. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3308.htm. Обращение от 21.09.2017.



Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения

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

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

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней², научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии³



Ю. П. Успенский



Ю. А. Фоминых



Н. В. Барышникова

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

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

Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: features of complex treatment

Yu. P. Uspensky, Yu. A. Fominykh, N. V. Baryshnikova

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

Резюме

В статье представлены данные об общности патогенетических механизмов, подходов к диагностике и лечению пациентов, страдающих функциональной диспепсией и синдромом раздраженной кишки. Особое внимание уделяется вопросам эффективной и безопасной кислотосупрессии у больных таким вариантом функциональной диспепсии, как синдром боли в эпигастрии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки, синдром боли в эпигастрии.

Summary

The article presents data on the generality of pathogenetic mechanisms, approaches to diagnosis and treatment of patients suffering from functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Particular attention is paid to the issues of effective and safe acid suppression in patients with this variant of functional dyspepsia, such as epigastric pain syndrome.

Key words: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, epigastric pain syndrome.

Функциональные расстройства пищеварительной системы считаются на сегодняшний день крайне актуальной проблемой гастроэнтерологии в связи с их высокой распространенностью, выраженным психосоматическим компонентом, частым рецидивированием, сложностью достижения стойкой ремиссии на фоне лечения. Довольно часто у одного пациента мы можем наблюдать развитие функциональной патологии как верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и патологии со стороны кишечника, например, сочетание функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженной кишки (СРК) вследствие общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний (моторные нарушения пищеварительной трубки, висцераль-

ная гиперчувствительность, а также состояние после перенесенных острых кишечных инфекций, минимальное воспаление и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ и др.). Развивается так называемый синдром перекреста функциональных расстройств ЖКТ (overlap syndrome). По разным данным, частота сочетания ФД и СРК варьирует от 11 до 87% [1, 2].

Согласно Римским критериям IV пересмотра [3], пациенты с ФД — это пациенты, у которых не удается выявить причину развития симптомов с помощью традиционных методов обследования. Синдром раздраженной кишки — это функциональное расстройство кишечника, при котором появление рецидивирующей боли в животе связано с дефекацией или изменением функции кишечника [4].

К основным патогенетическим механизмам развития функциональных расстройств пищеварительной трубки можно отнести нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, повышенную кислотопroduкцию в желудке, изменения микрофлоры пищеварительной системы, в том числе после перенесенных инфекций ЖКТ.

Нарушения моторики ЖКТ могут носить различный характер, развиваться как по гипомоторному, так и по гипермоторному типам. В основе формирования моторных нарушений лежат изменения взаимодействия в системе «головной мозг — кишка», также их развитию могут способствовать дисбаланс микрофлоры ЖКТ, погрешности в питании, стрессы.

Висцеральная гиперчувствительность — это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением боли, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы [5]. Висцеральная гиперчувствительность может развиваться по двум вариантам: 1) как снижение порога восприятия боли и 2) как повышение интенсивности ощущения боли при нормальном пороге восприятия. В основе формирования висцеральной гиперчувствительности лежит воздействие сенситизирующих (триггерных) факторов, таких как перенесенные кишечные инфекции, стресс, физическая травма, так или иначе ассоциированные с абдоминальной болью. Клиническими проявлениями висцеральной гиперчувствительности являются гипералгезия и аллодиния. Гипералгезия может проявляться в виде повышенной чувствительности к болевым стимулам и ощущением боли, вызванным неболевыми стимулами. Аллодиния — это расстройство функции, вызываемое болевыми воздействиями. Метеоризм, нарушение моторики транзита по кишке рассматриваются как вторичные симптомы, вызванные синдромом боли [6].

Повышение кислотопродукции в желудке приводит к появлению как абдоминального болевого синдрома с локализацией болей в эпигастриальной области, так и (при условии нарушений моторики) к развитию диспепсических жалоб, например, изжоги, чувства раннего насыщения или тяжести в эпигастриальной области, отрыжки и т.п.

Частота постинфекционных ФД и СРК составляет, по разным данным, около 10% всех случаев заболеваний. Согласно исследованию S. Futagami et al, перенесенные инфекции ЖКТ рассматриваются как триггерный фактор в развитии функциональных расстройств пищеварительной системы и повышают риск развития постинфекционной ФД в 2,54 раза, постинфекционного СРК — в 3,51 раза. При этом наибольшее влияние оказывают следующие микроорганизмы: *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* и *Norovirus* [7]. В работе B. L. Pike

et al. было показано, что перенесенный инфекционный гастроэнтерит повышает риск развития постинфекционной ФД в 2,18 раза. При этом максимальный относительный риск развития постинфекционной ФД был в срок до 12 месяцев после инфекции и составлял 4,76, а по прошествии 12 месяцев снижался до 1,97 раза [8, 9]. В ряде работ установлено, что наличие воспалительного процесса в стенке кишки, в том числе после перенесенных инфекций ЖКТ, может способствовать повышению выработки провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-2 и интерлейкина-6, которые, в свою очередь, могут повышать экспрессию катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом V1 TRPV1-каналов в нейронах кишечника, что приводит к повышению висцеральной гиперчувствительности [10, 11, 12].

К диагностическим критериям ФД (B1) согласно Римским критериям IV пересмотра относятся следующие [3].

1. Основные (должен присутствовать как минимум один): а) проносящее беспокойство — чувство тяжести после еды; б) проносящее беспокойство — раннее насыщение; в) проносящая беспокойство — боль в эпигастрии; г) проносящее беспокойство — чувство жжения в эпигастрии
2. Отсутствие органических заболеваний (в том числе по данным ФГДС), которые могли бы объяснить появление симптомов. Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних трех месяцев и должны начинаться как минимум за шесть месяцев до постановки диагноза.

В 1а. Постпрандиальный дистресс-синдром: диагностические критерии должны беспокоить не менее трех дней в неделю. Должны присутствовать один или оба критерия: беспокоящее чувство тяжести после еды (достаточно выраженное, чтобы влиять на ежедневную активность человека) и (или) беспокоящее раннее насыщение (достаточно выраженное, приводящее к уменьшению объема потребляемой пищи). Также не должно быть доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, способных

объяснить появление жалоб (на основании рутинных обследований, включая ФГДС). Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних трех месяцев и должны начинаться как минимум за шесть месяцев до постановки диагноза.

В 1б. Синдром боли в эпигастрии. Диагностические критерии должны включать как минимум один из следующих признаков, беспокоящих как минимум один день в неделю: беспокоящая боль в эпигастрии (достаточно выраженная, чтобы влиять на ежедневную активность человека) и (или) беспокоящее чувство жжения в эпигастрии (достаточно выраженное, чтобы влиять на ежедневную активность человека). Также не должно быть доказательств наличия органических, системных или метаболических заболеваний, способных объяснить появление жалоб (на основании рутинных обследований, включая ФГДС). Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних трех месяцев и должны начинаться как минимум за шесть месяцев до постановки диагноза.

Важным моментом является то, что в Римских критериях четвертого пересмотра постулируется наличие связи между психосоциальными факторами и ФД [13, 14]. Это еще раз подчеркивает актуальность психосоматического компонента в патогенезе ФД и объясняет необходимость использования психофармакокорректирующих препаратов, базируясь на изменениях со стороны психоэмоциональной сферы пациента (противотревожные средства, антидепрессанты).

Роль инфекции *Helicobacter pylori*

Важным является разделение понятий «ФД» и «диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*». Согласно международным рекомендациям [15, 16] все пациенты с диспепсией должны пройти обследование с целью уточнения их *Helicobacter pylori*-статуса, так как в зависимости от наличия или отсутствия персистенции этого микроорганизма в слизистой оболочке желудка человека зависят и диагноз, и тактика лечения, и прогноз (рис. 1).

Прогноз в отношении наступления стойкой ремиссии при *Helicobacter pylori*-ассоциированной

диспепсии и гастрите несколько лучше, чем при функциональной диспепсии, которая у большинства пациентов протекает длительно, с чередованием эпизодов обострения и ремиссии. У части больных с ФД симптомы длительно не купируются, в связи с чем пациенты часто обращаются за медицинской помощью, а большинство лекарственных препаратов при лечении больных этой категории недостаточно эффективны.

К диагностическим критериям синдрома раздраженной кишки (С1) относятся следующие [4].

Рецидивирующая боль в животе, которая беспокоит как минимум один раз в неделю в течение последних трех месяцев и ассоциирована с двумя или более из следующих симптомов: с дефекацией, с изменением частоты стула, с изменением формы стула. Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних трех месяцев и должны начаться как минимум за шесть месяцев до постановки диагноза. Кроме того, выделяют несколько клинических подтипов СРК:

1. с преобладанием запоров (IBS-C): более чем 25 % дефекаций с 1–2-м типами стула по Бристольской шкале и меньше чем 25 % дефекаций с 6–7-м типами стула по Бристольской шкале;
2. с преобладанием диареи (IBS-D): более чем 25 % дефекаций с 6–7-м типами стула по Бристольской шкале и меньше чем 25 % дефекаций с 1–2-м типами стула по Бристольской шкале;
3. со смешанным нарушением функции кишечника (IBS-M): более чем 25 % дефекаций с 1–2-м типами стула по Бристольской шкале и бо-

лее чем 25 % дефекаций с 6–7-м типами стула по Бристольской шкале;

4. неклассифицируемый тип СРК (IBS-U): Пациенты, у которых присутствуют диагностические критерии СРК, но нарушения функции кишечника не могут быть отнесены ни к одной из трех вышеперечисленных категорий [4, 17].

Важным моментом является то, что диагноз функционального заболевания — это диагноз исключения. Следовательно, пациент с диспепсией должен пройти комплексное обследование для исключения органической патологии ЖКТ [17]. Особое внимание следует уделять появлению так называемых симптомов тревоги: прогрессированию болевого синдрома по частоте и (или) интенсивности, иррадиации болей, постоянному характеру боли в животе, наличию рвоты, сохранению симптомов в ночное время, наличию крови в стуле, рвоте с примесью крови, мелена, дисфагии, лихорадке неясного генеза или длительному субфебрилитету, болям

в суставах, артритах, перианальным поражениям, лимфаденопатии, упорной диарее, ночной диарее, полифекалии, гепатомегалии, спленомегалии, отягощенной наследственности [18].

Лечение

Лечение функциональных заболеваний ЖКТ должно быть комплексным, чтобы воздействовать на множество патогенетических звеньев формирования данной патологии. Оно включает в себя диету, модификацию образа жизни и фармакотерапию (коррекцию нарушений моторики, кислотосупрессию, коррекцию микрофлоры ЖКТ, при необходимости прием анксиолитиков и антидепрессантов, симптоматическая терапия).

Коррекция нарушений моторики

В зависимости от варианта нарушения моторики используются спазмолитики или прокинетики (табл. 1).

Висцеральная гиперчувствительность тесно связана с дисрегуляцией работы нервной системы и психосоматическим компонентом в развитии ФД

Таблица 1
Сравнительная таблица препаратов для коррекции нарушений моторики ЖКТ

Точки приложения действия лекарственных средств	Препараты
Активация М-холинорецепторов	М-холиноблокаторы: атропин, метацин, платифиллин, гиосцина бутилбромид
Открытие Na-каналов и поступление Na в клетку	Блокаторы Na-каналов: мебеверин, тримебутин
Открытие Ca-каналов и поступление Ca в клетку, выход К из клетки	Блокаторы Ca-каналов: пинаверия бромид, отилония бромид, тримебутин
Активация фосфодиэстеразы	Блокаторы фосфодиэстеразы: дротаверин, папаверин
Регуляция мышечного сокращения с участием опиоидных рецепторов	Агонисты мю-, дельта- и каппа-рецепторов: тримебутин
Антагонизм в отношении D2-допаминовых рецепторов	Домперидон
Стимуляция моторики желудка за счет антагонизма D2-допаминовых рецепторов и ингибирования ацетилхолинэстеразы	Итоприд

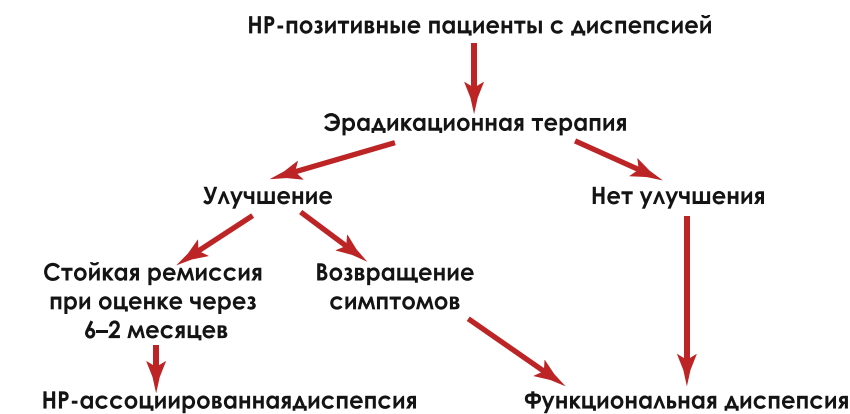


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с диспепсией в зависимости от *Helicobacter pylori*-статуса [15].

Таблица 2

Сравнительная таблица эффективности и безопасности антисекреторных препаратов [19 с дополнениями]

Группа препаратов	Безопасность	Эффективность
Антациды, содержащие кальций, алюминий, магний (не всасывающиеся антациды)	Относительно безопасны вследствие минимальной абсорбции из ЖКТ	Средняя
Магния трисилкат	Рекомендуется избегать длительного приема и высоких доз	Слабая
Гидрокарбонат натрия (всасывающийся антацид)	Небезопасен из-за риска развития задержки жидкости и метаболического алкалоза при длительном приеме	Слабая
H ₂ -блокаторы	Использование H ₂ -блокаторов может сопровождаться развитием «синдрома отмены» (рикошета)	Средняя
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	При использовании ИПП может развиваться синдром избыточного бактериального роста вследствие резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока; обратное увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи, нарушение усвоения кальция [19, 20, 21]	Высокая
Альгинаты	Высокая	Слабая

и СРК. Следовательно, возможно использование препаратов анксиолитического действия и антидепрессантов.

Повышенная кислотопродукция в желудке

Классификация антисекреторных препаратов представлена в табл. 2. Однако в связи с отсутствием органического субстрата при лечении при сочетанных функциональных заболеваниях ЖКТ возможно использовать препараты щадящего действия, в частности, антациды. Наиболее часто используются антациды на основе соединения магния и алюминия.

Изменения микрофлоры пищеварительной системы, особенно в случае постинфекционного генеза развития функциональной патологии ЖКТ, диктуют необходимость назначения препаратов пробиотического ряда, а в тяжелых случаях для проведения санации ЖКТ антибактериальных препаратов (нифурадел) и кишечных антисептиков (рифаксимин).

Симптоматическая терапия включает в себя назначение препаратов для нормализации стула в зависимости от клинического варианта (слабительные или антидиарейные средства) и купирования метеоризма (симетикон).

В заключение следует заметить, что при выявлении у пациента сочетания ФД и СРК следует выработать индивидуальный подход к больному, учитывая его физическое и психоэмоциональное состояние.

Список литературы

1. Kazutoshi H., Takayuki M., Hiroto M. Analysis of the gastrointestinal symptoms of uninvestigated dyspepsia and irritable bowel syndrome // *Gut Liver*. — 2009. — Vol. 3, N3. — P. 192–196.
2. Suzuki H., Hibi T. // *J. Neurogastroenterol. Motility*. — 2011. — Vol. 17 (4). — P. 360–365.
3. Stanghellini V., Chan F. K. L., Hasler W. L., Malagelada J. R., Suzuki H., Tack J., Talley N. J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1380–1392.
4. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
5. Макаrchук П. А., Халиф И. А., Михайлова Т. Л., Головенко О. В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // *РЖГТК*. — 2008. — Т. 18. — № 1. — С. 45–51.
6. Турко Т. В., Махов В. М. Синдром раздраженного кишечника // *Болезни органов пищеварения*. РМЖ. 2006 г. 11 марта. № 1. С. 52–61.
7. Futagami S. Systematic review with meta-analysis: postinfectious functional dyspepsia / S. Futagami, T. Itoh, C. Sakamoto // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015 Jan. — № 41 (2). — P. 177–88.
8. Степанов Ю. М., Будзак И. Я. Функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника: что общего? // *Гастроэнтерология*. — 2016. — Т. 59, № 1. — С. 100–104.
9. Pike B. L., Porter C. K., Sorrell T. J., Riddle M. S. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013 Oct. — № 108 (10). — P. 1558–63.
10. Akbar A., Yiangou Y., Faser P. et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — P. 767–774.
11. De Winter B. Y., van den Wijngaard R. M., de Jonge W. J. Intestinal mast cells gut inflammation and motility disturbances // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2012. — Vol. 1822. — P. 66–73.
12. Holzer P. Acid sensing by visceral afferent neurons // *Acta Physiol. (Oxf)*. — 2011. — Vol. 201. — P. 63–75.
13. Gathaiya N., Locke G. R. 3rd, Camilleri M. et al. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 922e69.
14. Henningsen P., Zimmermann T., Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65: 528–533.
15. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1–15.
16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Gisbert J. P., Kuipers E. J., Axon A. T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D. Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E. M. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66: 6–30.
17. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению // *Consilium medicum*, приложение к журналу гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 48–52.
18. Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е. Синдром раздраженной кишки у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11, № 3.
19. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов // *Лечащий врач*. — 2012. — № 11. — С. 17–20.
20. Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 1955–1960.
21. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA*. — 2006. — Vol. 296. — P. 2947–2953.



Синдром дисфагии в клинической практике*

Н. Б. Губергриц, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Н. В. Беляева, к.м.н., ассистент кафедры

А. Е. Клочков, д.м.н., доцент кафедры

Г. М. Лукашевич, к.м.н., ассистент кафедры

П. Г. Фоменко, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра внутренней медицины имени А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина

Syndrome of dysphagia in clinical practice

N. B. Gubergritz, N. V. Belyaeva, A. E. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Ukraine

Резюме

Статья представляет собой обзор современных представлений о дисфагии, составленный на основе рекомендаций Всемирной организации гастроэнтерологии (пересмотр 2014 г.). Представлены дефиниция дисфагии, ее варианты (ротоглоточная и пищеводная), этиология и патогенез, алгоритмы диагностики. Особое внимание уделено принципиальным подходам к лечению, в т.ч. диете, поведенческой и медикаментозной терапии, показаниям к оперативному лечению. Проведены логические пути клинического мышления от симптома и синдрома к диагнозу и лечению.

Ключевые слова: дисфагия, ротоглоточная и пищеводная дисфагии, диета при дисфагии, поведенческая и медикаментозная терапия дисфагии.

Summary

The article is an overview of modern concepts of dysphagia, compiled on the basis of the recommendations of the World Gastroenterology Organization (revision of the year 2014). The definition of dysphagia, its variants (oropharyngeal and esophageal), etiology and pathogenesis, diagnostic algorithms are presented. Particular attention is paid to the principal approaches to treatment, including diet, behavioral and drug therapy, indications for surgical treatment. Logical ways of clinical thinking from the symptom and syndrome to the diagnosis and treatment are conducted.

Key words: dysphagia, oropharyngeal and esophageal dysphagia, diet for dysphagia, behavioral and drug therapy of dysphagia.

Дисфагия (затруднение глотания) — это нарушение нормального прохождения проглатываемой пищи в начале глотания или при прохождении по пищеводу.

Дисфагия — распространенная жалоба, частота которой различается у взрослых и детей, так как спектр заболеваний у них отличен. По некоторым данным, частота дисфагии при необходимости оказания неотложной помощи может достигать более 30 % случаев.

Этапы диагностического поиска при дисфагии представлены в боксе 1.

Верификация дисфагии

Дисфагия выявляется при расспросе жалоб. Она может проявляться нарушениями, затруднениями при глотании (ротоглоточная дисфагия) и ощущением застревания, распирания, дискомфорта при продвижении пищевого комка по пищеводу (пищеводная дисфагия).

Важно расспросить пациента о возможном сочетании дисфагии

с одинофагией (болезненным проглатыванием или болезненным прохождением пищевого комка по пищеводу), ощущением комка в горле (*Globus hystericus*), чувством сдавления грудной клетки, затрудненным дыханием и фагофобией (боязнью глотания).

При расспросе необходимо выяснить следующие позиции:

- локализацию ощущений;
- чем вызывается дисфагия — плотной пищей и (или) жидкостью, имеет ли значение размер проглатываемых кусков, характер пищи (грубая, острая и т.д.);
- постоянство или периодичность симптомов;
- давность возникновения симптомов.

Бокс 1 Этапы диагностического поиска при дисфагии

- Синдромный диагноз — верификация дисфагии
- Внутрисиндромный диагноз — определение патогенетического варианта и причины дисфагии:
 - ротоглоточная
 - пищеводная
- Нозологический диагноз

Внутрисиндромный диагноз

Важно разобраться, какой вариант дисфагии имеет место у пациента: ротоглоточный или пищеводный. Ротоглоточная дисфагия встречается в 80–85 % случаев дисфагии.

Ротоглоточная дисфагия

Данный тип дисфагии называют «верхней», так как место затруднения прохождения пищи и (или) жидкости находится в области рта и глотки. При этом пациенты отмечают затруднения в ротовую или ротоглоточную фазы глотания и обычно указывают на шейную область как место локализации нарушений, возникающих при плотательных движениях. В ряде случаев ротоглоточной дисфагии сопутствуют другие симптомы (бокс 2).

*Статья написана на основании рекомендаций Всемирной организации гастроэнтерологии (пересмотр рекомендаций 2014 года). См. на странице www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/dysphagia/dysphagia-english.

Бокс 2

Сопутствующие симптомы ротоглоточной дисфагии

- Носовая регургитация
- Кашель
- «Носовая» речь
- Ослабленный кашлевой рефлекс
- Приступ удушья
- Дизартрия или диплопия (могут сопровождать неврологические расстройства, которые вызывают ротоглоточную дисфагию)
- Неприятный запах изо рта

Бокс 3

Заболевания и состояния, при которых нужно заподозрить связь дисфагии с неврологическими расстройствами

- Гемипарез вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения
- Птоз век
- Признаки миастении беременных (слабость к концу дня)
- Болезнь Паркинсона
- Другие неврологические заболевания, включая шейный остеохондроз, указания на пороки развития нервной системы
- Патология черепно-мозговых нервов, участвующих в регуляции глотания

Выявление неврологических нарушений, сопровождающихся ротоглоточной дисфагией, позволяет думать о данной патологии и после обследования установить пациенту точный диагноз. Связь дисфагии с неврологическими расстройствами нужно заподозрить при заболеваниях и состояниях, представленных в боксе 3.

Пищеводная дисфагия

Пищеводную дисфагию называют «нижней», поскольку неприятные ощущения и их причины связаны преимущественно с нижним отделом пищевода. Хотя необходимо отметить, что некоторые пациенты с пищеводной дисфагией, причиной которой является ахалазия кардии, могут жаловаться на затруднения глотания в области шеи, что имитирует ротоглоточную дисфагию.

Дисфагия у больных с ахалазией кардии ощущается при проглатывании как жидкой, так и твердой пищи, усиливаясь при волнениях и поспешном глотании. Изредка наблюдается ее особый тип (*парадоксальная дисфагия*), при которой твердая пища проходит по пищеводу лучше, чем жидкая, а большие куски пищи — легче, чем малые (симптом Лихтенштерна). Больные прибегают к разнообразным приемам, облегчающим движение пищевого комка в желудок, основанным на повышении внутрипищеводного давления (натуживание на выдохе по типу пробы Вальсальвы, сдавление

грудной клетки руками, повороты туловища, подпрыгивание и др.), а также заглатывание воздуха (аэрофагия) либо запивание водой (гидрофагия) принимаемой пищи. У части пациентов прием напитков с высоким содержанием углекислоты (вариант аэрофагии) и теплое питье уменьшают проявления дисфагии. Со временем больные избирают для себя такой набор продуктов и блюд в рационе, который вызывает у них минимально выраженную дисфагию [3].

Физикальное обследование больных с пищеводной дисфагией обычно имеет ограниченную диагностическую ценность. У лиц со злокачественными опухолями пищевода может быть выявлена шейная (супраклавикулярная) лимфаденопатия. Кроме того, у некоторых пациентов со склеродермией и вторичными пептическими стриктурами возможно обнаружение CREST-синдрома (кальциноз, болезнь Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилия, телеангиоэктазии).

Запах изо рта может навести на мысль о наличии ахалазии, большого дивертикула Ценкера (дивертикул Ценкера образуется в области глоточно-пищеводного перехода между мышечными волокнами) или длительно существующей обструкции просвета, приводящей к скоплению разлагающейся пищи.

Дисфагия, которая возникает в равной степени после принятия как

твердой, так и жидкой пищи, часто вызывает подозрение на двигательные расстройства пищевода. Такое подозрение усиливается в тех случаях, когда интермиттирующая дисфагия при приеме и твердой, и жидкой пищи сопровождается болью в груди.

Дисфагия, которая проявляется при употреблении только твердой, но никогда не возникает при приеме жидкой пищи, предполагает возможность механической обструкции со стенозом просвета менее 15 мм. При прогрессировании заболевания необходимо думать о возможности развития пептической стриктуры или карциномы. Следует иметь в виду, что у больных с пептической стриктурой отмечается длительная изжога, но никогда не наблюдается снижения массы тела. В противоположность этому пациенты, страдающие раком пищевода, — это люди старшего возраста с выраженной потерей массы тела.

Неврологический диагноз

Ротоглоточная дисфагия

При подозрении на ротоглоточную дисфагию необходимо провести дифференциальную диагностику между наличием механических препятствий прохождению пищевого комка и нарушениями нейромышечной сократимости пищевода (бокс 4). Один из самых частых вариантов ротоглоточной дисфагии — постинсультная дисфагия, которая выявляется почти в 50 % случаев после острого нарушения мозгового кровообращения. Ее тяжесть тесно коррелирует с тяжестью инсульта. У 50 % пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются ряд симптомов, соответствующих ротоглоточной дисфагии (особенно в поздних стадиях), и почти у 95 % больных с данным заболеванием нарушения обнаруживаются при проведении видеоэзофагографии.

Методы обследования при ротоглоточной дисфагии. Хронометрированный тест с проглатыванием воды является недорогим и потенциально применимым скрининговым тестом, дополняющим результаты, которые были получены в ходе изучения анамнеза и клинического обследования. При проведении теста пациент вы-

пивает 150 мл воды из стакана так быстро, как только может, при этом врач регистрирует время и количество глотков. На основе этих данных могут быть рассчитаны скорость проглатывания и средний объем глотка. Прогностическая точность теста для идентификации дисфагии более 95 %. Указанный тест может быть дополнен «пищевым» тестом.

«Золотым стандартом» в диагностике ротоглоточной дисфагии и исследованиях нарушений двигательной функции ВПС является рентгеноскопическое исследование процесса проглатывания (видеофлюороскопия), а назоэндокопия — «золотым стандартом» для оценки морфологических причин этого типа дисфагии. Наличие у пациента жалоб на дисфагию служит показанием к исследованию двигательной функции ВПС и глотки. Методы диагностики ротоглоточной дисфагии представлены на рис. 1.

Пищеводная дисфагия

Выделяют несколько основных состояний, наиболее часто проявляющихся пищевой дисфагией (бокс 5) [1, 2].

Главная задача при выявлении причин пищевой дисфагии — исключить злокачественную патологию (бокс 6).

Основой диагностики причин пищевой дисфагии является сочета-

- Механические и обструктивные причины ротоглоточной дисфагии
 - инфекции (в т.ч. ретрофарингеальные абсцессы)
 - увеличение щитовидной железы
 - лимфоаденопатия
 - дивертикул Ценкера (при наличии маленького дивертикула причиной может служить дисфункция верхнего пищеводного сфинктера [ВПС])
 - снижение растяжимости мышц (миозит, фиброз)
 - злокачественное поражение головы и шеи
 - шейные остеофиты (редко)
 - ротоглоточная малигнизация и неоплазмы (редко)
- Нейромышечные расстройства
 - заболевания ЦНС (инсульт и др.)
 - контрактильные расстройства, такие как крикофарингеальный спазм (дисфункция ВПС) или миастения беременных, окулофарингеальная мышечная дистрофия и др.
- Другие причины ротоглоточной дисфагии
 - неправильное расположение зубов
 - язвы полости рта
 - ксеростомия
 - лекарственное воздействие (например, длительное применение пенициллина)

ние анализа клинических признаков заболевания и результатов инструментальных исследований (табл. 1).

При выборе первичных методов для определения причины пищевой дисфагии рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае.

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием барием позволяет выявить дефекты наполнения в пищеводе и идентифицировать участки обструкции, соединительнотканые мембраны и кольца. Во время исследования верифици-

руется наличие у пациента ахалазии кардии, сегментарного и диффузного спазмов, хотя эти нарушения моторики пищевода наиболее достоверно диагностируются с помощью манометрии. Особенно информативным методом исследования двигательной функции грудного отдела пищевода и НПС считается манометрия высокого разрешения (high resolution manometry, HRM).

Для детальной визуализации слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводится эндоскопия. В процессе введения эндо-

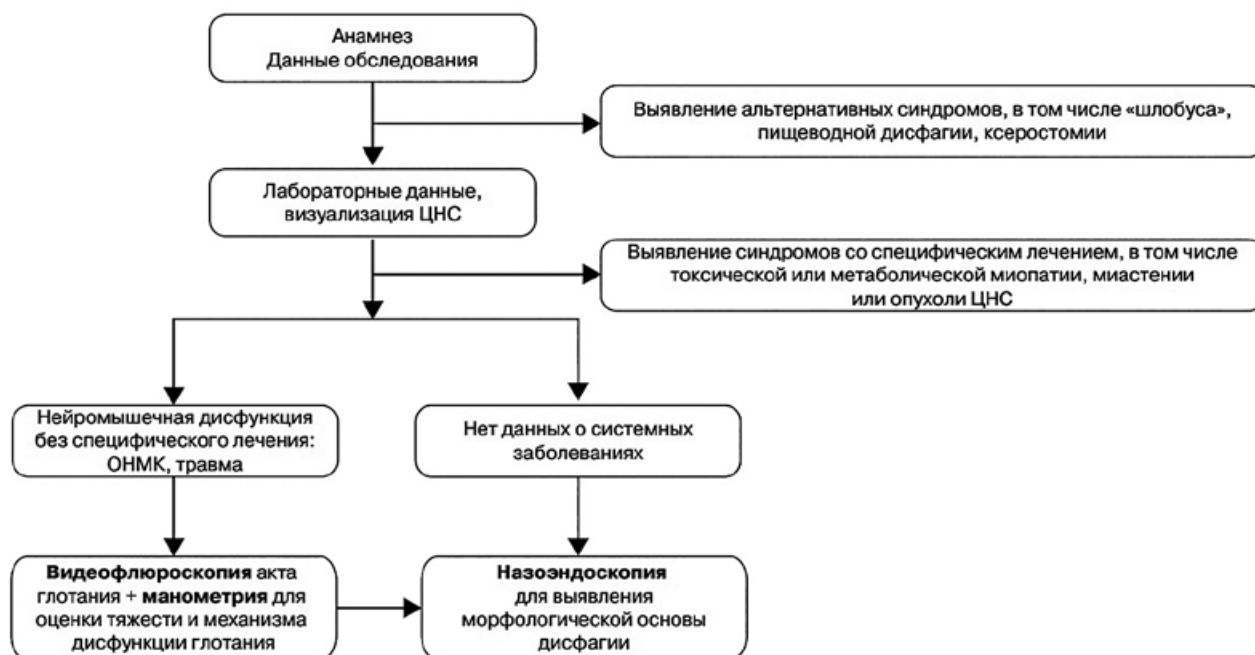


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ротоглоточной дисфагии [5].

Бокс 5
Причины пищевой дисфагии

- Обтурация просвета пищевода инородным телом (часто вызывает острую дисфагию)
- Поражение слизистой оболочки, которое приводит к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или неоплазии
 - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (пептическая стриктура пищевода)
 - сидеропеническая дисфагия или синдром Платмера-Винсона (пищеводные кольца и соединительнотканые мембраны)
 - опухоли пищевода
 - химическое поражение (проглатывание едких жидкостей, лекарственный эзофагит, склеротерапия варикозного расширения вен пищевода)
 - радиационные поражения
 - инфекционный эзофагит
- Болезни средостения, которые вызывают обструкцию пищевода путем прямой инвазии или посредством увеличения лимфатических узлов
 - опухоли (в том числе рак легкого, лимфома)
 - инфекции (включая туберкулез, гистоплазмоз)
 - сердечно-сосудистые заболевания (дилатация предсердия, аневризма аорты)
- Нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и подслизистое нервное сплетение, нарушающие перистальтику грудного отдела пищевода либо тонус нижнего пищевого сфинктера (НПС), или то и другое
 - ахалазия кардии
 - склеродермия
 - другие двигательные нарушения (эзофагоспазм, кардиоспазм)
 - дивертикулы пищевода
 - состояние после хирургических вмешательств (фундопликация и иных антирефлюксных операций)

Бокс 6
Данные анамнеза, заставляющие предполагать опухоль пищевода

- Анамнез короткий (менее 4 месяцев)
- Болезнь прогрессирует
- Дисфагия проявляется чаще при приеме твердой, а не жидкой пищи
- Имеется потеря массы тела

скопа в полость желудка очень важен детальный осмотр с целью исключения псевдоахалазии, связанной с опухолью пищеводно-желудочного перехода.

Жалобы больного на дисфагию являются основными показаниями к исследованию двигательной функции пищевода. Цель исследования — выявить первичные (например, ахалазия кардии) и вторичные (в частности, при склеродермии) расстройства указанной функции. При выполнении исследования 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером (так называемая conventional manometry) анализируются показатели двигатель-

ной активности ВПС, грудного отдела пищевода и НПС.

Современными высокотехнологичными методами исследования двигательной функции пищевода, применяющимися в ведущих исследовательских центрах, являются манометрия высокой разрешающей способности и объемная 3D-манометрия. Последнее исследование позволяет, используя многоканальный зонд (датчики располагаются на расстоянии 1 см друг от друга), получать количественные показатели, касающиеся совокупной перистальтической активности, давления в сфинктерах пище-

вода, тонуса стенки органа, а также с помощью многоцветного объемного изображения видеть продвижение перистальтической волны [1, 2].

Манометрия высокого разрешения имеет ряд преимуществ по сравнению с манометрией, выполняемой 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Например, у больных с ахалазией кардии подтягивание НПС и укорочение дистального отдела пищевода часто принимают за истинное, хотя и недостаточное, расслабление сфинктера («псевдорелаксация»).

Использование многоканальных катетеров при манометрии высокой разрешающей способности дает возможность избежать подобных ошибок. Применение этого метода позволило выделить три типа ахалазии кардии, что помогает более точно прогнозировать эффективность лечения методом пневмокардиодилатации. Выделение трех типов основано на различиях в перистальтической активности грудного отдела пищевода. I тип ахалазии кардии характеризуется отсутствием сокращений грудного отдела пищевода, при II типе имеются неперистальтические сокращения с нормальной амплитудой, а при III типе — выраженная гипермоторная дискинезия. Наилучшие результаты при пневмокардиодилатации достигаются у пациентов со II типом ахалазии. Отсутствие перистальтики или выраженная гипермоторная дискинезия грудного отдела пищевода могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большой частоты рецидивов ахалазии кардии после кардиодилатации.

Радионуклидная сцинтиграфия пищевода. Пациент проглатывает жидкость, содержащую радиоактивную

Таблица 1
Диагностические критерии пищевой дисфагии

Клинические симптомы	Результаты инструментальных исследований
• Ощущение препятствия при прохождении пищи (жидкости) по пищеводу • Чувство застревания пищи (жидкости) • Необходимость запивать пищу • Боль по ходу пищевода при глотании • Срыгивание • Потеря массы тела	• Хронометрированный тест с проглатыванием воды • Эндоскопическое исследование • Рентгенологическое исследование пищевода с барием • Исследование двигательной функции пищевода (манометрия, уровень доказательности C) • Сцинтиграфия пищевода

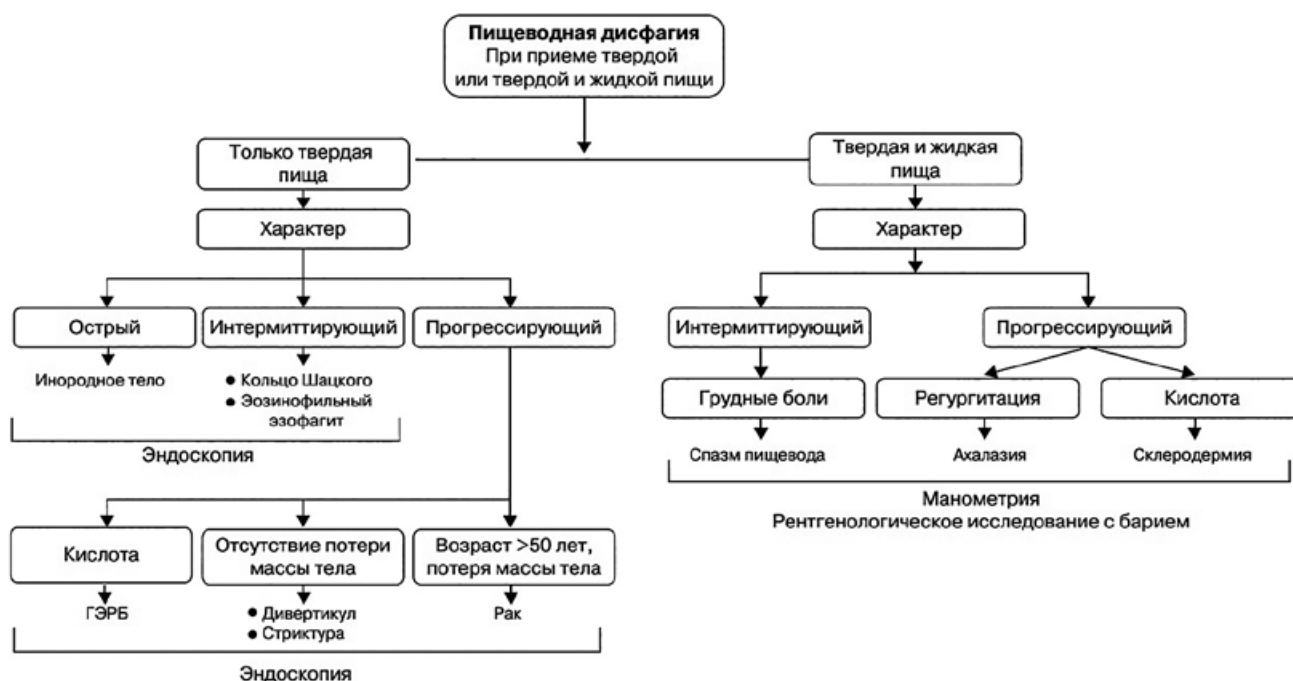


Рисунок 2. Алгоритм диагностики пищеводной дисфагии [5].

метку (например, воду, смешанную с технецием-99 и коллоидной серой), после чего производится измерение показателей радиоактивности. При нарушении сократимости пищевода типичным является замедление выхода из него радиоактивной метки. Эта техника первоначально использовалась в исследовательских работах, но в настоящее время применяется в клинических целях в специализированных институтах [1, 2].

Алгоритм выбора методов диагностики при пищеводной дисфагии приведен на рис. 2.

Основной дифференциальный диагноз следует проводить между эзофагоспазмом, эозинофильным эзофагитом, ахалазией кардии, кардиоспазмом, опухолью пищевода, стриктурой пищевода, тяжелой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сдавлением пищевода извне (аневризма аорты, опухоль средостения), системными заболеваниями с поражением пищевода (склеродермия), CREST-синдромом, кольцом Шатцкого (рубцовое концентрическое сужение в области пищеводно-желудочного перехода; возникает на почве ожога, рефлюкс-эзофагита или диафрагмальной грыжи). Основное значение в дифференциальной диагностике имеют результаты рентген-исследования и эндоскопии.

Особо следует отметить функциональную дисфагию, которая может быть и ротоглоточной, и пищеводной. Это расстройство характеризуется ощущением нарушения транзита пищи через пищевод при отсутствии структурных повреждений, изменений слизистой оболочки и моторных нарушений пищевода, которые могли бы объяснить этот симптом (бокс 7) [4].

Лечение

Существуют несколько методов лечения ротоглоточной дисфагии, поскольку неврологические и нейромышечные расстройства, которые наиболее часто приводят к появлению

дисфагии, крайне редко могут быть излечены с помощью лекарственных препаратов или хирургического вмешательства. Исключением являются методы лечения дисфагии при болезни Паркинсона и миастении (лечение основного заболевания). Терапия осложнений имеет очень большое значение. В этом отношении выявление риска аспирации — ключевой элемент при выборе метода лечения.

Диета. Полезно изменение диеты с переходом на мягкую пищу и выбор определенной позы при ее приеме. Питание *per os*, если оно возможно, предпочтительнее других вариантов приема пищи. Внимание должно уделяться контролю калорийности

Бокс 7 Диагностические критерии функциональной дисфагии [4]

- Диагноз устанавливается при наличии всех нижеперечисленных критериев, соответствие которым должно соблюдаться в течение 3 последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой с частотой не реже 1 раза в неделю
 - ощущение застревания или ненормального движения твердой или жидкой пищи по пищеводу
 - отсутствие доказательств, что изменения слизистой оболочки пищевода или структурные повреждения являются причиной симптоматики
 - отсутствие доказательств, что гастроэзофагеальный рефлюкс или эозинофильный эзофагит являются причиной симптома
 - отсутствие выраженных (больших) эзофагеальных моторных расстройств (ахалазия или обструкции пищеводно-желудочного перехода, диффузного пищевода *jackhammer*, аперистальтического состояния)
 - болезнь прогрессирует
 - дисфагия проявляется чаще при приеме твердой, а не жидкой пищи
 - имеется потеря массы тела*

Примечание:* — потеря массы тела связана с нарушением поступления пищи.

Таблица 2
Методы лечения пищеводной дисфагии

Консервативное лечение	Инвазивное лечение
Эозинофильный эзофагит	
Гипоаллергенная диета, ингибиторы протонной помпы, топические стероиды	Эндоскопическое лечение при острой дисфагии, баллонная дилатация, бужирование
Диффузный спазм пищевода	
Нитраты, блокаторы кальциевых каналов, спазмолитики	Серийная дилатация или продольная миотомия
Кардиоспазм	
Нитраты, блокаторы кальциевых каналов, спазмолитики	Миотомия
Ахалазия кардии	
Мягкая пища, нитраты, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов	Пневмокардиодилатация, инъекция токсина ботулизма, миотомия Геллера
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
Ингибиторы протонной помпы, H ₂ -блокаторы, обволакивающие, антациды, прокинетики	Хирургическое лечение
Склеродермия	
Антирефлюксные препараты, системная лекарственная терапия склеродермии	Отсутствует
Инфекционный эзофагит	
Антибиотики, противовирусные, противогрибковые препараты	Отсутствует
Фарингоэзофагеальный (Ценкеровский) дивертикул	
Отсутствует	Эндоскопическое или наружное восстановление после крикофарингеальной миотомии
Опухоль пищевода	
Химиотерапия при злокачественной опухоли	Хирургическое лечение
Кольцо Шацкого	
Мягкая пища	Дилатация
Сдавление пищевода извне (аневризма аорты, опухоль средостения)	
Химиотерапия при злокачественной опухоли	Хирургическое лечение

пищи, объема жидкости и потребностям организма (риск похудения, дегидратации). Добавление в пищу лимонной кислоты улучшает глотательный рефлекс, возможно, за счет улучшения вкуса и стимуляции кислотой. Дополнительное назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента для облегчения кашлевого рефлекса может также оказаться эффективным.

Когда высок риск аспирации или прием пищи *per os* не обеспечивает адекватного питания, должны быть рассмотрены альтернативные методы (зондовое питание, через гастростому). Прием пищи через гастростому у пациентов, перенесших инсульт и имеющих ротоглоточную дисфагию, уменьшает смертность и улучшает трофологический статус в сравнении с питанием *per os*.

Хирургические методы лечения направлены на борьбу со спастическими случаями дисфагии. Так, кри-

кофарингеальная миотомия может быть успешной почти в 60 % случаев, однако эффективность ее применения остается спорной. С другой стороны, удаление механического препятствия, такого как большой, сдавливающий окружающие ткани дивертикул Ценкера, часто абсолютно необходимо.

Переобучение глотанию. Различная техника глотательной терапии разрабатывается для того, чтобы восстановить нарушенное глотание. Она включает укрепляющие упражнения, стимуляцию биологической обратной связи, термальную и вкусовую стимуляции.

В табл. 2 представлен список методов лечения пищеводной дисфагии.

Лечение функциональной дисфагии включает разъяснение сути заболевания, его преходящего характера и благоприятного прогноза, а также следующие рекомендации: избегать провоцирующих факторов, принимать пищу в вертикальном по-

ложении, тщательно пережевывать пищу и запивать ее. Иногда могут быть эффективны ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты. Успешное применение бужирования объясняется недиагностированными стриктурами [4].

Список литературы

1. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология / И. В. Маев, С. Г. Бурков, Г. Л. Юрнев. — М.: Литтерра, 2014. — 352 с.
2. Фадеев Г. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г. Д. Фадеев, А. Е. Гриднев. — Киев: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. — 376 с.
3. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: руководство для врачей / В. В. Чернин. — М.: Мед. информ. агентство, 2010. — 528 с.
4. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman. — *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 150. — P. 1262–1279.
5. www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/dysphagia/dysphagia-english.



Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Триада Сейнта (обзор литературы и анализ собственного наблюдения)

А. Б. Кривошеев, д.м.н. проф., кафедры факультетской терапии¹

М. А. Кондратова, аспирант кафедры факультетской терапии¹

П. П. Хавин, к.м.н., врач высшей категории, ординатор 6-го терапевтического отделения²

Л. А. Хван, врач высшей категории, зав. 5-м терапевтическим отделением²

Т. В. Ермаченко, врач высшей категории, зав. 6-м терапевтическим отделением²

И. А. Кривошеева, к.м.н., врач высшей категории, зав. 8-м терапевтическим отделением²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Diverticular disease of colon. Triad of Saint (Review of literature and analysis of own observation)

A. B. Krivosheev, M. A. Kondratova, P. P. Khavin, L. A. Khvan, T. V. Ermachenko, I. A. Krivosheeva
Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No. 1; Novosibirsk, Russia

Резюме

Представлен краткий обзор литературы по проблеме дивертикулярной болезни толстого кишечника и триады Сейнта (собственное наблюдение). Триада Сейнта относится к редким вариантам дивертикулёза толстого кишечника. Представляет собой сочетание грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменной болезни и дивертикулёза толстого кишечника. Регистрируется в 3,2% случаев. Анализируются вероятные механизмы ее формирования. Наблюдали больную М., 79 лет, с коморбидной патологией внутренних органов. Отмечается малосимптомное течение. Высказано предположение, что триада Сейнта преимущественно формируется у лиц пожилого возраста, но диагноз ее ставится редко ввиду объективных сложностей в обследовании таких пациентов.

Ключевые слова: дивертикулёз толстого кишечника, триада Сейнта, коморбидная патология, пожилые пациенты.

Summary

A brief review of the literature on the problem of diverticular disease of the large intestine and the triad of Seinth (own observation) is presented. Triad Seinta refers to rare variants of diverticulosis of the large intestine. It is a combination of a hernia of the esophageal opening of the diaphragm, cholelithiasis and diverticulosis of the large intestine. It is registered in 3.2% of cases. Probable mechanisms of its formation are analyzed. A patient of M., 79 years old, with a comorbid pathology of internal organs was observed. There is a small-symptom course. It has been suggested that the Saint's triad is predominantly formed in the elderly, but it is rarely diagnosed because of the objective difficulties in examining such patients.

Key words: large intestine diverticulosis, Saint's triad, comorbid pathology, elderly patients.



А. Б. Кривошеев



М. А. Кондратова



П. П. Хавин



Л. А. Хван



Т. В. Ермаченко



И. А. Кривошеева

Дивертикулярная болезнь (ДБ) толстой кишки — наиболее распространенная патология кишечника у лиц пожилого и старческого возрастов. Заболевание широко распространено в странах Восточной и Западной Европы, США и относительно редко регистрируется в Индии и странах Африканского континента [1, 2]. ДБ с одинаковой частотой обнаруживается у мужчин и женщин. Однако у пожилых женщин диагноз ДБ устанавливается чаще [3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ДБ достоверно увеличивается с возрастом пациентов. В возрастной группе до 40 лет ДБ обнаруживается только у 2–5% пациентов от общего числа случаев,

а уже в возрасте старше 40 лет дивертикулёзом кишечника страдают до 10% больных, у лиц старше 60 лет данная патология обнаруживается в 30% случаев, к 70 годам она достигает 40%, а в возрасте свыше 85 лет составляет 66% случаев [4, 5]. По данным В. Д. Федорова и Г. И. Воробьева [6], наиболее часто ДБ выявляют в возрасте 50–60 лет. У подавляющего большинства пациентов (80% случаев) заболевание протекает бессимптомно [7]. Пациенты с неосложненной ДБ, но с клинически выраженным дивертикулёзом могут предъявлять жалобы на непродолжительные коликообразные боли в области сигмовидной и нисходящей кишок. Боли могут усиливаться после приема пищи.

Это происходит за счет усиления моторики кишечника. Боли обычно проходят самостоятельно через несколько часов или продолжают до нескольких суток и при этом иррадиируют в поясничную область, крестец, ягодичы, паховую область, задний проход. Боли, как правило, уменьшаются, и наступает облегчение после акта дефекации и отхождения газов. Из других симптомов у больных отмечаются запоры с нередкой сменой на поносы, метеоризм, несколько реже ощущение неполного опорожнения кишечника после акта дефекации [8, 9]. При объективном обследовании толстой кишки никаких специфических симптомов выявить не удастся. Обычно может определяться болезненность при глубокой пальпации в нижних отделах живота [10, 11]. Клинические проявления ДБ нередко интерпретируют как синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак, ишемическое поражение кишечника. С этими нозологиями обычно проводится дифференциальный диагноз [12, 13, 14]. В 4–5 % случаев течение заболевания может осложниться дивертикулитом, перфорацией дивертикула с развитием перитонита, кишечным кровотечением, стриктурой толстой кишки, частичной или полной кишечной непроходимостью [15, 16, 17]. В 80–95 % случаев дивертикулы развиваются в сигмовидной кишке. Другой наиболее частой локализацией является нисходящий отдел толстой кишки [18, 19]. В регионах Юго-Восточной Азии часто наблюдается правосторонняя локализация дивертикулеза кишечника [20], тогда как у лиц европейской расы такая локализация наблюдается в 10–15 % случаев [21].

Среди особых форм ДБ выделяют сочетание ДБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и желчнокаменной болезнью. Впервые эту триаду описал южноафриканский хирург из Кейптауна Ch. F.M. Saint в 1948 году. Существуют несколько взглядов на патофизиологические механизмы возникновения данного симптомокомплекса. Один из них предполагает случайное сочетание этих часто встречающихся нозологических форм, особенно у лиц пожилого возраста [22]. Противоположное мнение высказано K. W. Heaton [23]. Автор считает, что важную роль имеет характер

питания у таких больных, а именно дефицит растительной клетчатки. Наиболее распространенной версией рассматривается результат инволюционных процессов в связочном и мышечном аппарате полых органов и повышения полостного давления [24, 25, 26]. По мнению отечественных гастроэнтерологов, триада Сейнта, вероятно, возникает у лиц с врожденным повышенным количеством эластических волокон в соединительной ткани [16, 27]. Ввиду редкости данной патологии и сложности ее диагностики приводим собственное наблюдение.

Больная М., 79 лет, поступила в клинику (отделение пульмонологии) 12 марта 2015 года с жалобами на учатившиеся приступы удушья до 2–3 раз в сутки, повышение температуры до 38,0 °С, малопродуктивный кашель, одышку, ангинозные боли при физической нагрузке, снижение аппетита, тяжесть в желудке после приема пищи, запоры, похудание.

Из анамнеза. Постоянно проживает в мегаполисе, по профессии учитель школы, в настоящее время на пенсии, проживает с родственниками. Вирусный гепатит, туберкулез отрицает, с профессиональными вредностями не контактировала, была донором, аллергических реакций нет. Более 20 лет страдает артериальной гипертензией (максимальный подъем АД до 190 / 100 мм рт. ст.). Целевое АД — 135–140 / 80–85 мм рт. ст. По поводу артериальной гипертензии ежедневно принимает Нормодипин 10 мг в сутки, Индапамид 2,5 мг утром. ИБС, стенокардия напряжения ФК_{II}, хроническая сердечная недостаточность НК_{III} — ФК_{III} в течение последних трех лет. По поводу ИБС получает изокет 10 мг два раза в сутки, кардиомагнил 75 мг один раз в сутки. В течение последних шести месяцев отмечает ухудшение функции органов пищеварения. Усилились запоры. Самостоятельный стул только на фоне приема слабительных средств (Дульколак, Регулак, Колофор и др.), ухудшился аппетит, появилось ощущение тяжести в желудке после приема пищи, похудела на 6–8 кг.

Бронхиальная астма около восьми лет. Базисную терапию не получает. Ситуационно принимает Беродуал

20–50 мкг до 4–6 ингаляций в сутки. Ухудшение состояния около месяца после перенесенной вирусной респираторной инфекции, что послужило поводом для госпитализации в профильное отделение клиники (пульмонология).

Данные физикального обследования. При поступлении состояние средней степени тяжести. Телосложение правильное, кожа телесного цвета, патологических образований на ней нет, видимые слизистые розовые. Рост 162 см, вес 76 кг. ИМТ 29,0 кг/м². Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания, аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, диффузно сухие хрипы среднего тембра, выслушиваются преимущественно при форсированном выдохе, в нижнебазальных отделах выслушиваются застойные хрипы в обе фазы дыхания. Частота дыхания 20 раз в минуту. Перкуторно по всем полям коробочный звук. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются. АД 150 / 80 мм рт. ст., частота пульса 86 ударов в минуту. Периферические отеки в области голеностопных суставов. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, не напряжен, при пальпации болезненный по ходу толстого кишечника больше слева. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Размеры печени по Курлову 12 × 9 × 7 см, выступает из-под края реберной дуги на 1 см, нижний край закруглен, селезенка не увеличена. Дизурических расстройств нет.

Учитывая возраст пациентки, симптоматику со стороны системы пищеварения, начато комплексное обследование в формате исключения онкологического процесса.

Лабораторное обследование. Общий анализ крови: эр. $4,1 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $10,9 \times 10^9/л$, п. 10 %, с. 72 %, лимф. 15 %, мон. 3 %, СОЭ 51 мм в час. Общий анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, реакция кислая, белок 0,042 г/л, лейкоц. 10–12, цилиндры геалиновые 1–2 и зернистые 2–3 в поле зрения, слизь (+), глюкоза (+). Анализ мокроты: цвет белый, консистенция вязкая, лейкоц. 4–6 и эпителий 0–2 в поле зрения, палочки Коха (ТВС) и атипичные клетки не обнаружены. Биохимия крови: общий белок 71 г/л, об-

щий билирубин 15,1 мкмоль/л, АЛАТ 0,36 мкмоль/л, АсАТ 0,28 мкмоль/л, С-реактивный белок 142 г/л, фибриноген 6,65 г/л, ПТИ 84,0%, общий холестерин 7,2 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, K^+ 4,4 ммоль/л, Na^+ 137,2 ммоль/л, сахар крови натощак 6,1 ммоль/л, сахар крови через два часа после завтрака 12,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) 7,0%.

Инструментальное обследование. Рентгенография грудной клетки: признаки хронического бронхита, эмфизема, пневмосклероз. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 84 удара в минуту, синдром ранней реполяризации желудочков, признаки гипертрофии левого желудочка. Ультрасонография органов брюшной полости: размеры печени нормальные, структура зернистая, желчный пузырь нормальных размеров, стенки утолщены, в полости группа конкрементов (рис. 1), поджелудочная железа нормальных размеров, экоструктура гиперэхогенна, в почках возрастные изменения.

Заключение. Калькулезный холецистит, признаки стеатоза печени. Ирригоскопия: толстая кишка ретроградно заполнена бариевой смесью, отмечены множественные разнокалиберные дивертикулы от селезеночного изгиба до дистальных отделов сигмовидной кишки (рис. 2). Заключение. Дивертикулез левых отделов толстой кишки. Учитывая наличие клинко-лабораторных признаков дивертикулита (повышение температуры, лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка), проведена колоноскопия: толстая кишка осмотрена до купола слепой кишки, просвет кишки не деформирован, стенки кишки эластичные, в нисходящей и сигмовидной кишках множество дивертикулов от 0,3 до 0,5 см. Заключение. Дивертикулез левых отделов толстой кишки, признаков дивертикулита не обнаружено. Фиброгастроскопия: зарегистрированы эндоскопические признаки катарального эзофагита и фиксированной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Заключение. фиксированная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, катаральный эзофагит. Консультация гинеколога: опущение передней стенки влагалища II степени, опущение тела матки I степени. Консультация эндокринолога: сахарный диабет типа 2,

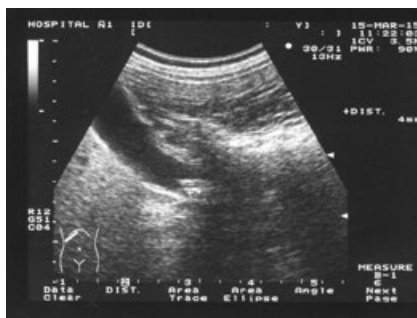


Рисунок 1. Ультрасонография желчного пузыря. В полости желчного пузыря лоцируются конкременты.



Рисунок 2. Ирригоскопия. От селезеночного угла до дистального отдела сигмовидной кишки определяются множественные дивертикулы.

впервые выявленный. Рекомендовано соблюдение диеты и контроль гликемии. Спирометрия не проводилась по возрастным критериям.

С учетом клиники и результатов обследования выставлен диагноз: дивертикулярная болезнь толстой кишки: триада Сейнта (дивертикулез левых отделов толстой кишки впервые выявленный, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы впервые выявленная, желчнокаменная болезнь впервые выявленная, хронический калькулезный холецистит в безболевогой форме). Бронхиальная астма, эндогенная форма, приступный период, ДН_{II}, пневмосклероз, эмфизема. Артериальная гипертония III степени, III стадии, IV класс риска. ИБС, стенокардия напряжения ФК_{II}. Хроническая сердечная недостаточность НК_{III} — ФК_{III}. Сахарный диабет типа 2 впервые выявленный. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный эзофагит.

Представленное наблюдение позволяет обсудить ряд положений. Во-первых, перед нами пожилой пациент

с коморбидной патологией. На момент госпитализации доминировала симптоматика бронхолегочной патологии в виде эндогенной формы бронхиальной астмы, частично контролируемой согласно критериям GINA. Имела место ассоциированная сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность. Симптоматика со стороны органов пищеварения потребовала дополнительного обследования с целью исключения околочического процесса, а также впервые был диагностирован сахарный диабет. Во-вторых, пациентка по поводу коморбидной патологии принимала ряд лекарственных препаратов (в частности, нитраты и β_2 -агонисты), которые при длительном использовании могут способствовать снижению тонуса мышечной стенки пищевода и кишечника, тем самым способствовать формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и дивертикулов [28, 29]. В-третьих, имело место малосимптомное течение заболеваний. В частности, желчнокаменная болезнь характеризовалась безболевогой формой хронического калькулезного холецистита, что может быть характерно для лиц пожилого возраста [11]. В отношении бессимптомного течения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы утверждать этот факт сложно, так как имело место сочетание с ишемической болезнью сердца, по поводу которой проводилась базисная терапия с хорошим эффектом [28]. В-четвертых, триада Сейнта встречается в 3,2 % случаев [29, 30]. По нашему мнению, триада формируется преимущественно у лиц пожилого возраста, но диагноз ее ставится редко ввиду возможных объективных сложностей в обследовании таких пациентов.

Список литературы

1. Парфенов А. И. Энтерология. М.: Триада-Х.— 2002.—С. 533–537.
2. Painter N. S. Diverticular disease of the colon. London: Heinemann.— 1975.
3. Chalmers C., Wilson J. M. G., Smith A. N., Eastwood M. A. Diverticular disease of the colon in Scottish Hospitals over a decade. // Health Bulletin.— 1983.— Vol. 4.— P. 32–41.
4. Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии. Л.: Медицина.— 1987.— С. 204–206.

5. Parks T. G. Natural history of diverticular disease of the colon. // *Clinical Gastroenterology*. — 1975. — Vol. 4. — P. 53–69.
6. Федоров В. Д., Воробьев Г. И. Дивертикулез толстой кишки. В кн. *Проктология* / под ред. В. Д. Федорова и Ю. В. Дульцева. М.: Медицина. — 1984. — С. 252–265.
7. Classen M. Divertikol des Dünn- und Dickdarms. In: Classen M., Dichl V., Kochsiek K. (Hrsg): *Innere Medizin*. 4. Auflage, Urban Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. — 1998. — P. 630–635.
8. Гребнев А. А., Мягкова Л. П. Болезни кишечника. М.: Медицина. — 1994. — С. 334–346.
9. Верман К., Фрюморген П. Дивертикулез и дивертикулит толстой кишки. СПб. — 2008. — 47 с.
10. Герман С. В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Клинические формы, симптоматика, варианты течения, диагностика. // *Клиническая геронтология*. — 1995. — № 3. — С. 44–51.
11. Лазебник А. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис. — 2003. — С. 146–149.
12. Левченко С. В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки: современное состояние проблемы. // *Клиническая геронтология*. — 2008. — № 1. — С. 35–37.
13. Далидович К. К., Максимов В. А., Бунтин С. Е., Плисюк Т. А., Зеленцов С. Н., Мельников В. А., Обухов Ю. В. Диагностики и лечение заболеваний тонкой и толстой кишок. В кн.: *Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения*. М.: Адамант. — 2016. — С. 533–676.
14. Денисова Т. П., Тюльтева Л. А. Гериатрическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство. — 2011. — 336 с.
15. Радченко В. Г., Ситкин С. И., Кяккенен А. И., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Дивертикулярная болезнь (дивертикулез) толстой кишки. СПб. — 2010. — 24 с.
16. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: Прима Принт. — 2015. — 60 с.
17. Filippini L. Divertikel Krankheit des Dickdarms. In: Schwegel (Hrsg.) *Handbuch der Inneren Medizin*, Dritter band, Teil 4.5. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New-York. — 1982. — P. 204–253.
18. Коркушко О. В., Якименко Д. М., Терещенко В. П. Болезни кишечника. В кн.: *Руководство по гериатрии (Особенности клиники и лечения болезней в пожилом и старческом возрасте)* / Под ред. акад. Д. Ф. Чеботарева и проф. Н. Б. Маньковского. М.: Медицина. — 1982. — 219–220.
19. Тревис С. П. А., Тейлор Р. Х., Мисевич Дж. Дж. Гастроэнтерология. М.: Медицина. Пер. с англ. — 2002. — с. 449–454.
20. Chia J. G., Wilde C. C., Ngoi S. S. et al. Trends of diverticular disease of the large bowel in a newly developed country // *Dis. Colon. Rectum*. — 1991. — Vol. 34. — P. 498–501.
21. Roberts P. L., Veidemeier M. C. Current management of diverticulitis // *Adv. Surg.* — 1994. — Vol. 27. — P. 189–208.
22. Смит А. Н. Дивертикулярная болезнь: консервативное и хирургическое лечение. В кн.: *Гастроэнтерология 3. Толстая кишка*. / Под ред. Дж. Александера-Вильямса и Х. Дж. Биндера. Пер. с англ. М.: Медицина. — 1985. — С. 216–242.
23. Heaton K. W. Gallstones and cholecystitis. In: *Refined Carbohydrate Foods and Disease: Some Implications of Dietary Fibre*. / Ed. By D. P. Burkitt, H. C. Trowell. London: Academic Press. — 1975. — P. 173–194.
24. Podesta M. T., Pace J. L. The natural history of diverticular disease of the colon: a review of 238 cases. // *Clinical Gastroenterology*. — 1979. — Vol. 9. — P. 371–374.
25. Земляной А. Г. Дивертикулы пищеварительного тракта. В кн.: *Неотложная гастроэнтерология. Руководство для врачей*. М., СПб., Харьков, Минск: Питер. — 1997. — С. 194–209.
26. Weinrich I. E., Anderson D. Intraluminal pressure in the sigmoid colon. II. Patients with sigmoid diverticular and related conditions. // *Scand. Journal Gastroenterology*. — 1976. — Vol. 11. — P. 581–586.
27. Белоусов А. С., Водолагин В. Д., Жаков В. П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина. 2002.
28. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. акад. Ф. И. Комарова и член-корр. А. А. Гребенева. М.: Медицина. — 1995. — т. 1. — с. 128–167.
29. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. акад. Ф. И. Комарова и член-корр. А. А. Гребенева. М.: Медицина. — 1996. — т. 3. — С. 535–549.
30. Козлова И. В., Мясина Ю. Н. Критерии диагностики различных вариантов течения дивертикулярной болезни кишечника. // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 10. — С. 46–50.



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

8-10 ноября 2017
Москвы

Конгресс-центр здания Правительства Москвы (ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

Президент Конгресса

член-корр. РАН Григорий Григорьевич Кармазановский

Президент РОПР

проф. Валентин Евгеньевич Синицын

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество рентгенологов и радиологов

ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ:

Прием тезисов
до 1 сентября 2017 г.

Гарантированное бронирование проживания в отеле
до 1 сентября 2017 г.



ОСНОВНАЯ ТЕМА

Абдоминальная рентгенология и радиология

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
- Конкурс молодых радиологов
- Сессии для рентгенолаборантов
- Студенческая Олимпиада по лучевой диагностике
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

Медицинская визуализация:
- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- онкология
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина
Медицинская физика
Лучевая терапия
Ультразвуковая диагностика
Интервенционная радиология
Радиобиология, радиохимия
Информационные технологии, телемедицина
Радиационная гигиена и лучевая безопасность

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА

ICS INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE
(812) 380-3155, 380-3156
www.medicine-congress.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812) 380-3153, 380-3154
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени В. А. Вальдмана¹

Е. В. Балукова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета²



Ю. П. Успенский



Е. В. Балукова

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

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

Non-alcoholic fatty liver disease: current therapeutic prospects

Yu. P. Uspenskiy, E. V. Balukova

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

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии, что обусловлено высоким риском прогрессирования ее с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на то что специфическая терапия НАЖБП в настоящее время не разработана, она должна быть комплексной и направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Основной целью является профилактика прогрессирования болезни: уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, гепатопротекторы.

Summary

Non-alcoholic fatty disease (NAFLD) is one of the most common diseases in hepatology, which is caused by a high risk of its progression with the development of non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. In spite of the fact that the specific therapy of NAFLD is not currently developed, it should be combined and aimed at correcting all the links involved in the pathological process. The main goal is to prevent the progression of the disease: reducing the severity of steatosis, preventing the progression of the disease in steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis, as well as reduce the risk of cardiovascular complications.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty disease, insulin resistance, hepatoprotectors.

В настоящее время одним из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В первую очередь это обусловлено высоким риском прогрессирования НАЖБП с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В России по результатам открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования — наблюдения DIREG2 (2014) НАЖБП выявлена у 37,1 % человек. Прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 год составил более 10 % (в 2007 году — 27 %). При этом увеличилась и доля НАСГ в структуре НАЖБП с 17,1 % до 24,4 % [1]. По результатам исследования также было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в по-

пуляции НАЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НАЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Совершенно очевидно, что НАЖБП является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [2].

Поскольку НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной и направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Между тем в настоящее время оптимальная терапия НАЖБП не разработана. Нет ни одного лекарственного препарата, который прошел бы клинические исследования III фазы и был одобрен для

лечения НАСГ регуляторными органами. Применяемые на сегодняшний день препараты в рамках терапии НАЖБП чаще всего назначаются с целью снижения массы тела, редукции инсулинорезистентности (ИР) и уменьшения степени повреждения печени.

Несмотря на отсутствие специфической терапии, которая могла быть рекомендована по прямому назначению лечения НАСГ, Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), а также Российским обществом по изучению заболеваний печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) выделены основные направления терапии жирового гепатоза, которые будут рассмотрены ниже.

Согласно данным рекомендациям фармакотерапия должна назначаться только пациентам с НАСГ и тяжелым фиброзом (> F2), а также на ранней

стадии НАСГ в случае повышенного риска прогрессирования фиброза (возраст более 50 лет, наличие сахарного диабета и метаболического синдрома, устойчивое увеличение АЛТ) или при наличии активного НАСГ с высокой некротическо-воспалительной реакцией. Пациентам без НАСГ и фиброза печени фармакотерапия не требуется, им должны быть даны рекомендации по здоровому образу жизни (снижение массы тела и повышение физической нагрузки) [3].

Основной целью терапии является профилактика прогрессирования болезни: уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

Препараты, направленные на коррекцию инсулинорезистентности

Метформин не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени; прием метформина не рекомендован в качестве специфического средства для лечения заболеваний этого органа у взрослых пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — А).

Пиоглитазон можно использовать для лечения гистологически подтвержденного НАСГ. Однако следует учитывать, что большинство пациентов с этой патологией, участвовавших в клинических испытаниях пиоглитазона, не страдали СД, а безопасность и эффективность длительной терапии пиоглитазоном у пациентов с НАСГ не доказаны (сила — 1, уровень — В).

На сегодняшний день окончательная точка в противостоянии этих двух классов препаратов, влияющих на ИР и имеющих потенциальные точки приложения при НАЖБП, не поставлена во многом в связи с недостатком правильно спланированных рандомизированных исследований достаточного объема и длительности с адекватно выбранными конечными точками (прежде всего гистологическими) [4].

Отдельные, как правило, немногочисленные клинические исследования демонстрируют положительные эффекты метформина в группах

пациентов с НАЖБП. Вместе с тем, по данным мета-анализа М. О. Rakoski et al. (2010), метформин не показал достоверного гистологического и биохимического успеха в группе пациентов с НАСГ при СД второго типа и без СД второго типа в отличие от глитазонов [5]. В то же время остается спорным вопрос о безопасности длительного применения тиазолидин-дионов с точки зрения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, застойной сердечной недостаточности, рака мочевого пузыря и уменьшения плотности костной ткани [6].

Пациентам с НАЖБП для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД второго типа рекомендован прием метформина в дозе 20 мг/кг в сутки (дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг в сутки) курсами не менее года. Однако при признаках активности заболевания печени любой этиологии (АЛТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза, более 7 баллов по шкале Чайлда-Пью) метформин применяться не должен [7].

Препараты с антиоксидантной активностью

Витамин Е (α-токоферол) в точной дозе 800 МЕ улучшает гистологическую картину печени у взрослых пациентов с НАСГ, не страдающих СД. Таким образом, его можно отнести к средствам терапии первой линии для таких больных (сила — 1, уровень — В).

До получения убедительных данных об эффективности витамина Е его не следует назначать пациентам с НАСГ, страдающим СД, пациентам с НАЖБП, не подтвержденной гистологическим исследованием, а также при развитии цирроза печени в исходе НАСГ и криптогенном циррозе печени (сила — 1, уровень — С).

Одна из проблем, связанная с применением витамина Е, заключается в отсутствии единого мнения относительно повышения уровня общей смертности на фоне такой терапии. В ряде мета-анализов показано увеличение общей смертности при использовании высоких доз витамина Е, однако другие авторы подобной

связи не наблюдали [8, 9, 10, 11]. Результаты РКИ продемонстрировали, что ежедневный прием витамина Е в дозе 400 МЕ ассоциирован с повышением риска возникновения рака предстательной железы у относительно здоровых мужчин (1,6 случая на 1 тысячу человек, принимающих витамин Е, в год) [12].

Гиполипидемическая терапия

1. Статины

При отсутствии данных о повышенном риске серьезного поражения печени под воздействием статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ эти препараты можно использовать для лечения дислипидемии, ассоциирующейся с этими состояниями (сила — 1, уровень — В).

До морфологического подтверждения эффективности статинов в РКИ не рекомендуется использовать эти средства для специфического лечения пациентов с НАСГ (сила — 1, уровень — В).

Главный аргумент в пользу приема статинов — повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НАЖБП, в связи с чем назначение статинов является оправданным [13]. Существует несколько точек приложения для статинов при НАЖБП и НАСГ, как, например, их взаимодействие с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — туморнекротизирующим фактором-альфа, интерлейкином-6 и др. [14]

Несмотря на то что заболевания печени стоят в перечне противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения этих заболеваний на фоне их назначения. В исследовании GREACE с включением 880 больных НАЖБП показано, что в подгруппе пациентов с исходно повышенной концентрацией АЛТ, АсАТ, ГГТП, которые принимали статины, на фоне начатой терапии отмечено улучшение функциональных печеночных проб. В течение трех лет показатели функции печени нормализовались у 89 % больных, а риск развития

сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема статинов снизился на 68 % [15].

Между тем абсолютными противопоказаниями к назначению статинов на сегодняшний день являются активные патологические процессы в печени и исходно повышенный уровень АСТ или АЛТ, трехкратно превышающий верхнюю границу нормы (ВГН). Общепринятой практикой является уменьшение дозы препарата при увеличении уровня печеночных ферментов более чем в три раза ВГН. Если в исходном анализе крови отмечается такое увеличение, следует начинать с меньших доз и более часто контролировать уровень ферментов [16]. Иногда к нормализации уровня печеночных ферментов приводит смена препарата. Для обеспечения безопасности лечения необходимо исследовать уровень печеночных трансаминаз до назначения статинов и проводить ежемесячный биохимический контроль в период подбора дозы (первые 2–3 месяца). Во время поддерживающей терапии биохимические анализы необходимо проводить один раз в 3–6 месяцев. Если АСТ или АЛТ увеличиваются не более чем в 1,5 раза выше ВГН и не сопровождаются появлением клинических симптомов, отмены статинов не требуется. Более тщательный контроль функционального состояния печени необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Также нужно помнить, что у пациентов с заболеваниями печени к терапии статинами нельзя добавлять фибраты [17].

В ряде исследований показано, что прием статинов в комбинации с препаратами УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки предупреждает развитие цитолиза, способствует снижению исходно повышенных трансаминаз и сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП [18, 19, 20].

При этом, если у пациента уровень трансаминаз более чем в три раза превышает ВГН, то рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение трех месяцев, а после снижения уровня трансаминаз при-

соединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАЖБП и высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз.

Также в ряде работ представлены данные о потенцировании гиполипидемического эффекта статинов и нивелировании их нежелательных эффектов при параллельном приеме с препаратами ЭФЛ, ремаксолом [21, 22, 23].

2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)

В настоящее время преждевременно рекомендовать омега-3 жирные кислоты для терапии НАЖБП или НАСГ, однако их можно рассматривать как средства терапии первой линии для пациентов с гипертриглицеридемией при НАЖБП (сила — 1, уровень — В).

Предварительные клинические исследования продемонстрировали уменьшение стеатоза печени и повышение чувствительности к инсулину, а также улучшение функциональных печеночных тестов на фоне терапии ПНЖК [24]. Однако большинство этих исследований имели малые размеры выборки, что препятствует правильной интерпретации полученных данных. В то же время в 12-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании, целью которого была оценка эффективности и безопасности эйкозапентаеновой кислоты у лиц с подтвержденным биопсией НАСГ, препарат не продемонстрировал существенного влияния на стеатоз, воспаление, баллонную дистрофию или фиброз печени, а также существенных эффектов в отношении биохимических показателей печени, резистентности к инсулину [25]. В настоящее время использование ПНЖК рекомендовано пациентам с НАСГ с гипертриглицеридемией [26, 27]. В дальнейшем необходимо проведение РКИ с целью оценки эффективности других омега-3 ЖК (например, докозагексаеновой кислоты) у пациентов с НАЖБП.

3. Фибраты

С целью коррекции повышенного уровня триглицеридов (ТГ) крови используются фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Его действие основано на активации PPAR α -рецепторов пролифератором пероксисом, в результате чего запускается каскад реакций: активация липопротеинлипазы (липолиз) и увеличение синтеза аполипопротеинов AI и AII, что влечет за собой выраженное снижение уровня ТГ и повышение уровня ЛПВП. Фенофибрат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Эффективность фенофибрата при лечении пациентов с НАЖБП показана в нескольких клинических исследованиях, однако без изучения его влияния на гистологические параметры [28].

Гепатопротекторы

Следует отметить, что в настоящее время не существует убедительной доказательной базы по использованию гепатопротекторов в отношении лечения жирового гепатоза. Большинство гепатопротекторов обладают множественными эффектами, что дает возможность их назначения при сочетании клинико-морфологических синдромов поражения печени, а также в рамках адъювантной терапии ассоциированных клинических состояний — эндотелиальной дисфункции (ЭД) и дислипидемии [29].

Наиболее часто гепатопротекторы разделяют в зависимости от происхождения, состава и механизма действия (таблица 1) [30, 31].

1. Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) — одна из наиболее часто назначаемых групп гепатопротекторов, обладающих преимущественно антицитолитическим действием.

При НАЖБП прием ЭФЛ стабилизирует мембраны, способствует снижению цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза, улучшает антитоксическую функцию печени. Кроме этого, снижается внутрипеченочный синтез холестерина, и усиливается его элиминация, снижается уровень ТГ и ЛПНП в сыворотке крови, активируется синтез белка.

Таблица 1
Классификация гепатопротекторов (С. В. Оковитый, 2010)

Группы гепатопротекторов	Подгруппы гепатопротекторов	Представители	
Препараты растительного происхождения	Препараты, содержащие извлечения из расторопши	Легалон, Силимар, Карсил, Гепабене	
	Препараты, содержащие извлечения из солодки	Глицирризиновая кислота (фосфоглив)	
	Препараты, содержащие извлечения из других растений	Экстракт листьев артишока, Лив.52 и др.	
Препараты животного происхождения	Гепатосан, Прогепар		
Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	Эссенциальные фосфолипиды	Эссенциале Н, Резалют Про, Эссливер, Эслидин	
Препараты с преимущественным детоксицирующим действием	Препараты с прямым детоксицирующим действием	Орнитин-аспартат, Глутамин-аргинин	
	Препараты с непрямым детоксицирующим действием	Препараты, уменьшающие образование эндогенных токсинов	Лактулоза, лактитол
		Препараты, активирующие образование эндогенных детоксикантов	Адеметионин, Ремаксол
		Препараты, ускоряющие метаболизм токсикантов	Метадоксин, Фенобарбитал
Препараты желчных кислот	УДХК, обетихоловая кислота		
Препараты разных групп	Тиоктовая (альфа-липовая) кислота, Тиотриазолин		

Важно подчеркнуть, что обязательным условием эффективности ЭФЛ является применение высоких доз (1,8 г в сутки перорально или 1,0 г в сутки внутривенно) при длительном курсе лечения (от трех месяцев и более). Внутривенная форма ЭФЛ содержит дезоксихолевую кислоту как солюбилизатор (115 мг на 5 мл), поэтому парентеральное применение препарата нежелательно больше 2–4 недель [32, 33]. При НАЖБП рекомендован прием препарата ЭФЛ в дозе 1,8 г в сутки 24 недели, затем 900 мг в течение 48 недель [34].

К недостаткам данной группы препаратов следует отнести возможность индуцировать холестаз, невысокую биодоступность при приеме внутрь, противопоказание при непереносимости арахиса, сои (возможность перекрестной аллергии).

В рандомизированном клиническом исследовании ОЛИМП были показаны умеренный гипохолестеринемический и гипотриглицеридемический эффекты ЭФЛ, влияние на снижение уровня глюкозы в крови, антиоксидантное, противовоспалительное и эндотелий-протективное влияние на фоне заметной протекторной функции клеток печени и улучшения качества жизни пациентов

с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД второго типа, страдающих гиперлипидемией [21].

В пилотном исследовании «Результат» (О. М. Драпкина, 2015) показано положительное влияние на эндотелий сосудов — ускорение кровотока, снижение степени агрегации эритроцитов в артериолах, капиллярах и венах, что можно объяснить увеличением эластичности сосудистой стенки, оцененной при биомикроскопии сосудов конъюнктивы глазного яблока [35].

2. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гепатопротектор, минимизирующий токсичность желчных кислот и обладающий антиоксидантными, мембраностабилизирующими, иммуномодулирующими свойствами.

В нескольких исследованиях изучали действие УДХК в стандартных и высоких дозах на уровень аминотрансфераз и стеатоз печени у пациентов с НАЖБП, а также на гистологическую картину печени у больных с НАСГ [36]. Практически все эти исследования проводились для подтверждения концепции клинической эффективности УДХК и включали небольшое число участников и (или) суррогатные критерии эффективно-

сти, что не позволяет однозначно рекомендовать препарат при данной патологии [37]. При этом большинство специалистов рассматривают УДХК как наиболее эффективный гепатопротектор с гиполлипидемическими свойствами, что делает его препаратом выбора при лечении пациентов с НАЖБП, в том числе и в комбинации со статинами [38].

Применение УДХК при НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительно (шесть месяцев и более) оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности трансаминаз, ЩФ, ГГТП и уменьшению выраженности стеатоза [39, 40].

Важно отметить позитивное влияние препаратов УДХК на эндотелиальную дисфункцию. В исследовании С. Н. Мехтиева при оценке полугодовой терапии группы НАСГ препаратом УДХК в дозе 17 мг/кг три раза в день в течение шести месяцев было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$), что является проявлением вазодилатирующего действия препаратов, а также улучшение дилатирующей функции сосудов за счет показателей эндотелийзависимой вазодилатации [41].

3. Адemetионин (SAM) обладает детоксицирующим, антихолестатическим, умеренным холеретическим и антидепрессивным эффектами. Преимущественное влияние SAM оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза, уступая УДХК. При НАЖБП эффективность препарата оказалась не так высока, как ожидалось [42, 43]. При острых и хронических гепатитах, циррозе печени рекомендован пероральный прием SAM в дозе 800–1600 мг в сутки от 2–4 недель до трех и более месяцев. При необходимости интенсивной терапии возможно использование ступенчатой схемы: в первые 2–3 недели лечения 400–800 мг в сутки внутривенно капельно или внутримышечно, затем поддерживающая терапия — 800–1600 мг внутрь между приемами пищи от 2–4 недель до трех и более месяцев.

4. Ремаксол — инфузионный гепатотропный препарат, сочетающий свойства сукцинатсодержащего корректора митохондриальной дисфункции и сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин и никотинамид). Благодаря этой комбинации в организме происходит синтез эндогенного аденозилметионина, который участвует в трех типах биохимических реакций:

1. реакции трансметилирования (важный этап синтеза фосфолипидов — фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи);
2. реакции транссульфурирования (синтез глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта);
3. синтезе полиаминов (предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А).

Известно, что в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечи-

вается переход глюкозы в гликоген, стабилизируется липидный обмен, повышается активность ферментов первой линии свободнорадикальной защиты (супероксиддисмутаза [СОД] и каталаза [КАТ]), стабилизируется уровень восстановленной части тиолдисульфидной антиоксидантной системы. Янтарная кислота, являющаяся активным веществом препарата, обладает прямым модифицирующим воздействием на клеточный метаболизм, активирует аэробный гликолиз. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усилению синтеза макроэргических молекул (инозин).

Наиболее заметное действие Ремаксол оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах [44, 45].

Получены данные об эффективности препарата при НАЖБП, в качестве средства инициальной терапии благодаря выраженному антигипоксическому, непрямому антиоксидантному и репаративному действиям. В ряде работ показаны положительные эффекты Ремаксол при внутривенном капельном введении по 400 мл один раз в сутки в течение 11 дней, направленные на редукцию основных клинических синдромов НАСГ (болевого абдоминального, диспепсического, астеновегетативного синдрома), улучшение функционального состояния печени (снижение выраженности синдрома цитолиза, холестаза), уменьшение выраженности гепатомегалии, снижение степени стеатоза печени. Существенно важным явился факт влияния Ремаксол на показатели липидного обмена. Отмечалось снижение уровня общего холестерина, триглицеридемии, уменьшение коэффициента атерогенности. Кроме того, наблюдалось уменьшение выраженности процессов ПОЛ мононуклеаров периферической крови [46, 47]. Следует отметить, что по-

добно экзогенно вводимому адеметионину, Ремаксол обладает мягким антидепрессивным эффектом.

Положительное влияние на атерогенную дислипидемию, в том числе на гипертриглицеридемию, является важным дополнительным фармакологическим свойством сукцинатсодержащих препаратов в условиях полиорганного поражения при НАСГ на фоне МС и наличия повышенного риска кардиоваскулярных осложнений.

В связи с тем, что в лечении НЖБП одним из перспективных направлений является коррекция митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, включая клетки системы мононуклеарных фагоцитов, метаболический корректор Ремаксол, обладающий антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротекторным действиями, ряд авторов рассматривают как перспективный гепатопротектор у пациентов с НАСГ [46, 47, 48].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат вводится внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель (2–3 мл) в минуту в суточной дозе от 400 до 800 мл в течение 3–12 дней в зависимости от тяжести заболевания.

5. Обетихоловая кислота — селективный агонист фарнезоидных (FXR) рецепторов с антихолестатическими и гепатопротективными свойствами — показала хорошие результаты в лечении больных с НАЖБП и СД второго типа. Во второй фазе клинического исследования с использованием 25 и 50 мг обетихоловой кислоты в течение шести недель была показана ее эффективность в отношении повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и снижения воспаления и фиброза печени у данной категории пациентов [49, 50].

6. Глицирризиновая кислота продемонстрировала в различных исследованиях антифибротическую, противовоспалительную и антистеатозную активность. При НАЖБП 12-недельное последовательное при-

Таблица 2
Клиническое значение лабораторных показателей в диагностике хронических заболеваний печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов (на фоне повышения АСТ, АЛТ — высокая активность Холестаза (повышение ЩФ, ГГТП))
Билирубин общий и неконъюгированный	↑	Гемолиз эритроцитов (ретикулоцитоз, АДГ) Синдром Жильбера Печеночно-клеточная дисфункция (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия)
АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов (отражает степень активности процесса: низкая — до 2 норм, умеренная — от 2 до 5 норм, высокая — свыше 5 норм)
АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса
ЩФ, ГГТП	↑	Внутридольковый холестаз (ГГТП повышена, ЩФ повышена менее 2 норм) Экстрадольный холестаз (ГГТП повышена, ЩФ повышена более 2 норм)
ГГТП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаз. Токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность
γ-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Железо в сыворотке крови, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

менение комбинации ЭФЛ и глицирризиновой кислоты (Фосфоглив) внутривенно, затем перорально позволило достичь антицитолитического эффекта и снижения индекса NAFLD fibrosis score [51].

7. Альфа-липовая кислота (α-ЛК) воздействует на ключевой механизм развития НАЖБП — оксидативный стресс. Антиоксидантное действие α-ЛК состоит в инактивации свободных радикалов и восстановлении эндогенных систем защиты. α-ЛК участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени. В исследовании К. G. Park и соавт. было обнаружено, что α-ЛК уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стерол протеина-1с [52].

Выбор гепатопротектора, как правило, осуществляется эмпирически либо с учетом синдромального подхода. В табл. 2 приведена клиническая интерпретация основных лабораторных показателей [53].

В табл. 3 представлена эффективность некоторых гепатопротекторов в зависимости от основных клинико-морфологических синдромов поражения печени.

Общая цель при лечении НАЖБП, как и других заболеваний

Таблица 3
Эффективность гепатопротекторов в зависимости от основных клинико-морфологических синдромов поражения печени

Клинико-морфологические синдромы поражения печени	Гепатопротекторы
Цитолиз	Ремаксол Фосфоглив Эссенциале Силибинин УДХК Адеметионин Метадоксил
Холестаз	УДХК Ремаксол Адеметионин Гепабене Хофитол Фенобарбитал
Синтетическая недостаточность	Ремаксол Силибинин Прогепа Адеметионин Фосфоглив
Печеночно-клеточная недостаточность	Орнитин-аспартат Ремаксол Лактулоза Адеметионин Метадоксил УДХК Фосфоглив Гепатосан
Мезенхимальное воспаление	Фосфоглив УДХК Силибинин ЭФЛ
Фиброз	УДХК Фосфоглив Ремаксол Силибинин (в/в)
Стеатоз	Ремаксол ЭФЛ
Патологическая регенерация	Силибинин Фосфоглив

печени, — предотвратить развитие и прогрессирование фиброгенеза. Соответствующими точками приложения гепатопротекторов при этом являются как отдельные синдромы поражения органа в виде жирового гепатоза, воспаления (стеатогепатита), нарушения оттока желчи (холестаза), так и базисные процессы в виде торможения прогрессирования фиброза и цирроза печени с последующим снижением риска формирования ГЦК.

Выбирая гепатопротектор, необходимо учесть ряд факторов.

1. Наличие или отсутствие холестаза. Наиболее эффективны в патогенетическом лечении холестаза препараты УДХК, Ремаксол и Адеметионин. При наличии внутриклеточного холестаза, проявляющегося повышением только уровня ГГТП, могут быть рекомендованы все три препарата, в случае дуктулярного холестаза (повышения уровня ГГТП и ЩФ) наиболее предпочтительно применение УДХК [29, 54, 55].

2. Наличие активности воспалительного процесса в печени (синдром цитолиза — повышение уровней АлАТ, АсАТ). При сочетании с холестазом рекомендовано назначение Ремаксоло, адеметионина внутривенно в течение 10–15 дней в сочетании с УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки с последующим приемом УДХК до разрешения цитолиза и холестаза.

При отсутствии холестаза на фоне умеренной активности процесса (повышение уровней АЛАТ, АсАТ до пяти раз по сравнению с нормой) для курсового лечения парентерально применяют Ремаксол, адеметионин, ЭФЛ или препараты α -липоевой кислоты до нормализации показателей ферментов. Окончание курса гепатопротекторной терапии рекомендуется через один месяц после нормализации показателей цитолитического синдрома.

3. Установление этиологического фактора. Если установлен диагноз НАСГ у пациентов с метаболическим синдромом, целесообразно назначение терапии препаратами ЭФЛ, Ремаксолом, α -липоевой кислоты с последующим переходом на препараты УДХК или силимарина курсом не менее трех месяцев.

4. Достижение антифибротического эффекта. ФП является эквивалентом, отражающим выраженность ЭД и самым значимым прогностическим фактором течения НАЖБП, поскольку приводит не только к развитию криптогенного ЦП, но и к повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в три раза и более [56, 57, 58]. Для этой цели применяют препараты с антифибротическим действием: УДХК 10 мг/кг в сутки; силимарин; ЭФЛ и препараты, содержащие глицирризиновую кислоту, курсом не менее шести месяцев.

За пациентом с НАЖБП показано динамическое наблюдение, которое осуществляется врачом-терапевтом совместно с кардиологом и эндокринологом [59]. *Каждые шесть месяцев рекомендуется:*

1. определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии);
2. определение сывороточных печеночных тестов (трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза);
3. определение показателей углеводного и липидного обменов (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ХЛПНП, ХЛВП, инсулин);
4. определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты);

5. ЭКГ, мониторинг АД (в группах высокого риска ССЗ).

Каждые 12 месяцев рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и Эхо-КГ (в группах высокого риска ССЗ).

Таким образом, комплекс терапевтических мероприятий при НАЖБП не только позволяет улучшить состояние гепатоцитов, но и может положительно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее несмотря на то что в последние годы представлен и апробирован широкий спектр средств для воздействия на различные факторы патогенеза НАЖБП и НАСГ, единый подход к назначению различных медикаментозных препаратов отсутствует. Все это определяет необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности уже известных и поиска новых лекарственных препаратов, а также оптимизации схем терапии. Кроме того, требуют решения вопросы разработки критериев эффективности проводимой терапии НАЖБП.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК.— 2015.— № 6.— С. 31–41
2. Dunn W., Xu R., Wingard D. L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— V. 103.— P. 2263–71
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.*— 2016.— Vol 64 (6).— P. 1388–1402.
4. Друк И.В. Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца / *Лечащий врач.*— 2011.— № 5.— С 79–84
5. Rakoski M. O., Singal A. G., Rogers M. A., et al. Metaanalysis: insulin sensitizers for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2010.— 32 (10).— P. 1211–21.
6. Lincoff A., Wolski K., Nicholls S., Nissen S. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes

mellitus. A meta-analysis of randomized trials // *JAMA.*— 2007.— Vol 298.— P. 1180–1188

7. Mazze R. S., Strock E., Simonson G. D., Bergenshtal R. M. Профилактика, диагностика и лечение сахарного диабета у взрослых. 4-е изд., пересмотр. Park Nicollet. 2007.
8. Miller E. R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R. M., Appel L. J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann Intern Med.*— 2005.— Vol 142.— P. 37–46.
9. Berry D., Wathen J. K., Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality // *Clin Trials.*— 2009.— № 6.— P. 28–41.
10. Gerss J., Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality — inconsistent results of different meta-analytic approaches // *Cell Mol Biol.*— 2009.— Vol. 55 (Suppl.).— P. 1111–1120.
11. Dietrich M., Jacques P. F., Pencina M. J., Lanier K., Keyes M. J., Kaur G., Wolf P. A., D'Agostino R. B., Vasan R. S. Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: Does the underlying health status play a role? // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol 205.— P. 549–553
12. Klein E. A., Thompson I. M., Tangen C. M., Crowley J. J., Lucia M. S., Goodman P. J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) // *JAMA.*— 2011.— № 306.— P. 1549–1556.
13. Alina Dima, Marinescu A. G., Dima A. C. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Statins Treatment // *Rom. J. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 50, № 1.— P. 19–25.
14. Argo C. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // *Hepatology.*— 2008.— Vol 48 (2).— P. 662–9.
15. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet.*— 2010.— Vol. 376.— P. 1916–1922.
16. Аронов Д. М. Лечение и практика атеросклероза. — Москва: Триад-Х, 2000. — 411 с.
17. Драпкина О. М., Клименков А. В., Ивашкин В. Т. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? // *ПМЖ.*— 2007.— № 2.— С. 24
18. Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А., Самсонова Н. Г. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Методические рекомендации ДЗ г. Москвы. Москва, 2011. С. 20.
19. Лазебник А. Б., Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Егорова Е. Г., Хоменко С. Г. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*— 2009.— № 3.— С. 69–77.

20. Бойцов С. А., Чучалин А. Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; 2014.
21. Бубнова М. Г. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии atorvastatinom у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I) // CardioСоматика.— 2012.— № 3, том 3.— С. 82–93.
22. Стельмах В., Радченко В. Г., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив.— 2011.— № 2.— С. 67–71.
23. Успенский Ю. П., Балукова Е. В. От новых технологий препаратов эссенциальных фосфолипидов к новым фармакотерапевтическим возможностям (статья) // Consilium Medicum.— 2010.— № 2.— С. 48–53.
24. Masterton G. S., Plevris J. N., Hayes P. C. Review article: omega-3 fatty acids — a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther.— 2010.— Vol. 31 (7).— P. 679–692.
25. Masterton G. S., Plevris J. N., Hayes P. C. Review article: omega-3 fatty acids — a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther.— 2010.— Vol. 31 (7).— P. 679–692.
26. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2016.— Vol. 64 (6).— P. 1388–1402.
27. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल.— 2016.— № 26 (2).— С. 24–42.
28. Kostapanos MS, Kei A, Eliasaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // World J Hepatol.— 2013.— Vol. 5, N9.— P. 470–78.
29. Мехтиев С. Н., Оковитый С. В., Мехтиева О. А. Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта / Лечащий врач.— 2016.— № 8.— С. 44–53.
30. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
31. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Романцов М. Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив.— 2012.— Т. 84, № 2.— С. 62–68.
32. Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // Pharmacol Rep.— 2011.— Vol. 63, № 3.— P. 643–659.
33. Gundermann K. J., Gundermann S., Drozdziak M., Mohan Prasad V. G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update // Clin Exp Gastroenterol.— 2016.— Vol. 63, № 9.— P. 105–117.
34. Dajani A. I., Abu Hammour A. M. A., Zakaria M. A. et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD // Arab J Gastroenterol.— 2015.— Vol. 16, № 3–4.— P. 99–104.
35. Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Будни клинициста. Калейдоскоп клинических наблюдений. // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.— 2015.— № 1 (2).— С. 11–13.
36. Dufour J. F. et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin Gastroenterol Hepatol.— 2006.— Vol. 4.— P. 1537–1543.
37. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2016.— Vol. 64, № 6.— P. 1388–1402.
38. Григорьева И. Н., Поздняков Ю. М. Стадины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2009.— Т. 5, № 6.— С. 51–54.
39. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum.— 2005.— Т. 7, № 6.— С. 18–22.
40. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2005.— № 4.— С. 24–27.
41. Мехтиев С. Н., Зиновьева Е. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармакотерапия.— 2011.— № 2.— С. 36–44.
42. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol.— 2015.— Vol. 62, № 3.— P. 673–681.
43. Virukalpattigopalratnam M. P., Singh T., Ravishankar A. C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India // J Indian Med Assoc.— 2013.— Vol. 111, № 12.— P. 856–859.
44. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть 1. // Архив внутренней медицины.— 2016.— Т. 6, № 2.— С. 16–21.
45. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизм действия и применение в клинической практике. Часть 2. // Архив внутренней медицины.— 2016.— Т. 6, № 3.— С. 8–18.
46. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Терапевтический архив.— 2011.— № 2.— С. 67–71.
47. Семисерин В. А., Каракозов А. Г., Малькута М. А., Золотарева Л. А., Левченко О. Б., Калягин И. Е., Еремин М. Н. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии НАЖБП в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина // Терапевтический архив.— 2016.— № 2.— С. 58–63.
48. Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная С. В. дисфункция в патогенез различных поражений печени // Гастроэнтерология.— 2015.— № 12 (113).— С. 30–33.
49. Mudaliar S., Henry R. R., Sanyal A. J. 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.— Vol. 145, № 3.— P. 574–582.
50. Saul J. Karpen. Do Therapeutic Bile Acids Hit the Sweet Spot of Glucose Metabolism in NAFLD? Gastroenterology.— 2013.— Vol 145 (3).— P. 508–10.
51. Недогада С. В., Чумачек Е. В., Санина М. С., Почепцов Д. А. Препарат «Фосфоглив» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «ГЕПАРД» (PHG-M2/P02-12) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2015.— № 5.— С. 16–22.
52. Park K. G., Min A. K., Koh E. H. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways // Hepatology.— 2008.— 48 (5).— P. 1477–86.
53. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // ПМЖ.— 2003.— № 5.— С. 291
54. Минушкин О. П. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии / О. П. Минушкин // Эффективная фармакотерапия.— 2008.— № 2.— С. 18–23.
55. Гепатопротективная активность Ремаксолола при хронических диффузных поражениях печени / Т. В. Антонова [и др.]. // Материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.— СПб., 2008.— 46 с.
56. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Смирнова М. Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.— 2015.— № 1.— С. 22–34.
57. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека.— 2010.— № 15.— С. 1–5.
58. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol 13 (10).— P. 1579–1584.
59. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В. и др // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.— 2017.— № 2 (138).— С. 22–37.





120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

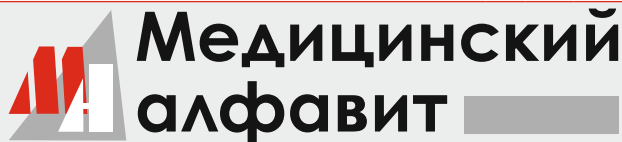
18+ Реклама

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2018 год



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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 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» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

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
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru

Ремаксол для печени – время для **жизни!**



Является препаратом основного
лечения, останавливает
разрушение клеток печени и
способствует их регенерации

- уменьшает степень печеночной недостаточности
- снижает показатели цитолиза
- купирует астено-вегетативный и диспепсический синдромы





РАБИЕТ®

РАБЕПРАЗОЛ

ингибитор протонной помпы



ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ лекарственное средство

Реклама

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28

- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³



obc pharm

¹ Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.

² Инструкция по медицинскому применению препарата.

³ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените.

Рег. удостоверение ЛСР-008784/10 от 06.04.2015

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ