

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

40 (337) 2017



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 4

- 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

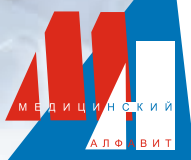
Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

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 4

Медицинский алфавит №40 (337) 2017
Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской
литературы ООО «Альфамед»
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

Объединенная Редакция журнала «Медицинский алфавит»

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.Л. 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., академик РАН
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
И.И. Чукаева, д.м.н., проф.
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

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

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

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

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 12 декабря 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 Синдром раздраженного кишечника у пациента с ожирением:
случайность или закономерность?
В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, В.Д. Декканова, М.К. Алиева, В.Р. Данилов
- 13 Проблема НПВП-гастропатии: современные представления
А.Е. Каратеев, Е.В. Мороз
- 21 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и кардиалгии
Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева
- 28 Цирроз печени и генерализованная аргирия (обзор литературы
и анализ собственного наблюдения)
*А.Б. Кривошеев, М.А. Кондратова, Л.А. Хван, И.А. Кривошеева,
Н.В. Кузьминых*
- 33 Пищеварительная система при антипсихотической терапии
(обзор литературы). Часть VI: ятрогенная патология печени (эффект
атипичных антипсихотиков)
В.П. Волков
- 38 Постхолецистэктомические расстройства и качество жизни у больных
после холецистэктомии
Э.И. Митушева, Р.Г. Сайфутдинов, Р.Ш. Шаймарданов
- 43 Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: патогенез, особенности
клиники и лечение
Н.Б. Губергриц, А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко
- 50 Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной
жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз,
стеатогепатит, фиброз / цирроз
А.Н. Казюлин
- 62 Морфофункциональное состояние резидентных макрофагов
печени при хронических вирусных гепатитах — точка приложения
сукцинатсодержащих препаратов
В.В. Стельмах, В.К. Козлов, И.А. Самусенко
- 70 Подписка

Contents

- 5 Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity?
V.I. Simanenko, S.V. Tikhonov, V.D. Dekkanova, M.K. Alieva, V.R. Danilov
- 13 Problem of NSAIDs-gastropathy: modern views
A.E. Karateev, E.V. Moroz
- 21 Gastroesophageal reflux disease and cardialgia
E. Yu. Eryomina, S.I. Zvereva
- 28 Liver cirrhosis and generalized argyria (review of literature and analysis of own observation)
A.B. Krivosheev, M.A. Kondratova, L.A. Khvan, N.V. Kuzminykh
- 33 Digestive system with antipsychotic therapy (literature review). Part VI: iatrogenic liver
pathology (effect of atypical antipsychotics)
V.P. Volkov
- 38 Postcholecystectomy disorders and quality of life in patients after cholecystectomy
E.I. Mitusheva, R.G. Saifutdinov, R. Sh. Shaimardanov
- 43 Diaphragmatic hernia: pathogenesis, clinical peculiarities and treatment
N.B. Gubergits, A. Ye. Klovchov, G.M. Lukashevich, P.G. Fomenko
- 50 Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at
different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis
Kazyulin A.N.
- 62 Morphofunctional state of resident macrophages of liver in chronic viral hepatitis —
point of application of succinate containing drugs
V.V. Stelmakh, V.K. Kozlov, I.A. Samusenko
- 70 Subscription



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 ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

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 ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н. проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БОУ ВО «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 ВО «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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

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

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

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

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

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

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

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

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

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «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 ФГАОУ ВО «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.

Синдром раздраженного кишечника у пациента с ожирением: случайность или закономерность?

В. И. Симаненков, д.м.н. зав. кафедрой
С. В. Тихонов, к.м.н. доцент кафедры
В. Д. Декканова, студентка VI курса
М. К. Алиева, студентка VI курса
В. Р. Данилов, студент VI курса

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

Irritable bowel syndrome in a patient with obesity: accident or regularity?

V.I. Simanenkova, S.V. Tikhonov, V.D. Dekkanova, M.K. Alieva, V.R. Danilov

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



В.И. Симаненков



С.В. Тихонов

Резюме

В обзорной статье изучаются механизмы двунаправленной патогенетической коморбидности синдрома раздраженного кишечника и ожирения, особое внимание уделяется гормональному профилю, психосоматическим особенностям и количественно-качественным характеристикам микробиоты. Исследование механизмов коморбидности может быть целесообразным в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии СРК и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, синдром раздраженного кишечника, психосоматика, микробиота, половые гормоны.

Summary

This review article is about the mechanisms of bi-directional pathogenetic comorbidity of irritable bowel syndrome and obesity. The special attention is paid to the hormonal profile, psychosomatic features and quantitative and qualitative characteristics of the microbiota. The study of the mechanisms of comorbidity may be advisable in terms of a more detailed study of pathophysiology and optimization of therapy for irritable bowel syndrome and obesity.

Key words: obesity, metabolic syndrome, irritable bowel syndrome, psychosomatics, microbiota, sex hormones.

Введение

В XXI веке проблема ожирения признается одной из важнейших медицинских и социальных проблем. В информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения от 2016 года приводятся данные, что с 1980 года число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем вдвое. В 2014 году 39% взрослого населения имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением. Большая часть населения планеты проживает в странах, где от последствий избыточного веса и ожирения умирает людей больше, чем от аномально низкой массы тела [1].

Внимание медицинской общест-венности в большей степени приковано к сочетанию ожирения и различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета второго типа. Однако очевидной является и более частая встречаемость у пациентов с избыточным весом и ожирением ряда гастроэнтерологических жалоб и заболеваний. Данные о встречаемо-

сти основных гастроэнтерологических жалоб и заболеваний у пациентов с ожирением представлены в табл. 1.

Следует отметить, что ряд заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (пищевод Барретта,

Таблица 1
Встречаемость основных гастроэнтерологических жалоб и заболеваний у пациентов с ожирением [2]

Симптом со стороны верхних отделов ЖКТ	ОШ	Заболевания органов ЖКТ	ОШ
Боль	1,29	Симптомы ГЭРБ	1,50
Чувство раннего переполнения в эпигастрии	0,89	Эрозивный эзофагит	1,47
Ощущение долгого нахождения пищи в желудке	1,37	Пищевод Барретта, АК пищевода	2
Ощущение вздутия, повышенного газообразования	1,07	ЖКБ	2–3
Регургитация кислотой	3,39	Рак ЖП	1,35–1,85
Изжога	3,11	Острый панкреатит тяжелого течения	1,20–1,50
Тошнота	1,46	Рак ПЖ	1,35–1,85
Рвота	1,70	НАЖБП	2–4
Дисфагия	0,66	Прогрессирование НСВ	1,5
Симптом со стороны нижних отделов ЖКТ	ОШ	Цирроз печени	1,30–1,50
Редкий стул	0,50	Гепатоцеллюлярная карцинома	1,17–1,89
Частый стул	1,64	Аденома толстого кишечника	1,5–2,0%
Твердый стул	0,49	Рак толстого кишечника	2–3
Жидкий стул	1,63		
Недержание стула	1,36		

Необутин® (МНН: тримебутин) может решить сразу несколько проблем пациентов, страдающих функциональными заболеваниями ЖКТ: устранить любые проявления боли в животе, спазмы, колики, вздутие за 20 минут¹, а также нормализовать моторику ЖКТ. Благодаря механизму действия препарат может применяться при ГЭРБ, диспептических расстройствах, гастродуоденальных заболеваниях, а также патологии билиарного тракта. При курсовом приеме Необутин® успешно восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника, предотвращая рецидив надолго, повышает доступность эффективной и безопасной терапии функциональных расстройств у взрослых пациентов и у детей старше трех лет.

¹Трухан Д. И., Гришечкина И. А., Быховцев Н. А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет 2016; 19: 82–86.



Рисунок 1. Патогенез ожирения (ИЛ — интерлейкины, ФНО — фактор некроза опухоли).

аденокарцинома пищевода, рак поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь печени, рак толстого кишечника) ассоциированы в большей степени с абдоминальным вариантом ожирения [3].

Органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются не просто органами-мишенями у пациентов с ожирением. В данном случае, несомненно, имеет место двухнаправленная патогенетическая коморбидность, когда и органы ЖКТ оказывают не менее значимое влияние на течение ожирения.

В настоящей обзорной статье приводятся данные об основных механизмах коморбидности ожирения и функциональных заболеваний кишечника, в частности, синдрома раздраженного кишечника (СРК).

СРК страдают 10–15% населения развитых стран. Несмотря на то что СРК, в отличие от ожирения, не оказывает значимого влияния на продолжительность жизни, данное функциональное расстройство может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводить к значительным прямым и косвенным финансовым затратам [4–5].

Более частая встречаемость СРК у пациентов с ожирением может свидетельствовать о наличии двухнаправленной патогенетической коморбидности данных патологических состояний [6].

Исследование механизмов коморбидности может быть целесообразным в плане более детального изучения патофизиологии и оптимизации терапии СРК и ожирения.

Основные механизмы коморбидности СРК и ожирения

Согласно имеющимся представлениям, в основе развития ожирения лежит дисбаланс между потреблением энергии и ее расходом, при этом ключевыми регулирующими данный процесс участниками являются:

- головной мозг с расположенной в нем дискретной системой, регулирующей пищевое поведение;
- жировая ткань;
- ЖКТ.

Представление об участии центральной нервной системы, ЖКТ и жировой ткани в патогенезе ожирения представлено на рис. 1.

Таким образом, органы ЖКТ могут регулировать пищевое поведение за счет следующих механизмов:

- поток нутриентов;
- гормональная активность;
- продукция желчных кислот печенью;
- метаболическая активность микробиома;
- коморбидность СРК и ожирения основывается на общности звеньев патогенеза, влиянии ожирения на течение СРК и СРК на течение ожирения;
- общность звеньев патогенеза — схожие психопатологические состояния, особенность гормонального профиля, в частности, концентрации половых гормонов, особенности качественного и количественного состава микробиома;
- влияние ожирения на течение СРК за счет повышения интраабдоминального давления, гормональной и провоспалительной активности жировой ткани;
- влияние СРК на течение ожирения за счет потока нутриентов, гормональной активности ЖКТ, продукции бактериальных метаболитов и желчных кислот.

В данной статье будут рассмотрены вопросы, связанные с общностью звеньев патогенеза, в частности, с особенностями гормонального профиля и кишечной микробиоты, психосоматическими характеристиками у пациентов с СРК и ожирением.

Таблица 2

Корреляция между гормональным статусом пациентов и симптоматикой СРК (КОК — комбинированные оральные контрацептивы) [26]

Состояние	Уровень гормонов	Симптомы СРК
Поздняя лютеиновая фаза	Быстрое снижение уровня эстрогенов и прогестерона	Обострение симптомов СРК
Менструация	Самые низкие уровни эстрогенов и прогестерона	Обострение симптомов СРК Снижение порога болевой чувствительности Нарастание абдоминальной боли (дискомфорта)
Дисменорея	Нарушения гормональных взаимодействий на различных уровнях, снижение уровня прогестерона	Обострение симптомов СРК
Беременность	Физиологические гиперэстрогемия и гиперпрогестеронемия	Повышение порога болевой чувствительности Уменьшение абдоминальной боли (дискомфорта) Усиление запоров на фоне более выраженного влияния эстрогенов
Менопауза	Снижение концентрации половых гормонов	Уменьшение заболеваемости СРК
Применение КОК	Экзогенная регуляция уровня эстрогена и прогестерона	Уменьшение симптомов СРК
Мужчины с СРК	Более низкий уровень ЛГ у мужчин среднего возраста Повышенный уровень гормонсвязывающего глобулина у молодых мужчин	Преобладание диарейного варианта СРК у мужчин

Влияние половых гормонов на течение СРК и ожирения

Половые гормоны играют важную роль в патофизиологии СРК. На данный факт указывает значимое преобладание среди больных с СРК пациентов женского пола, а также корреляция между симптоматикой СРК и гормональным статусом у женщин во время фаз менструального цикла, беременности и климакса [7].

Было замечено, что у здоровых женщин перистальтическая активность и скорость транзита по кишечнику увеличивается в период лютеиновой фазы [8]. Схожие корреляции были выявлены и у экспериментальных животных. Так, у крыс в период, предшествующий овуляции, на фоне повышения концентрации эстрогенов наблюдалось замедление перистальтической активности кишечника [9]. После овуляции, напротив, моторная активность кишечника нарастала, что наблюдалось на фоне снижения концентрации эстрогенов и увеличения концентрации прогестерона [10].

В экспериментальных работах на модели изолированной ободочной кишки кролика было продемонстрировано, что периферическое действие эстрадиола опосредуется ингибированием передачи внутриклеточного сигнала белками RhoA-ГТФазы, регулирующими сократительную активность гладкомышечных клеток [11, 12]. Эстрогены также способны влиять на моторику

кишки посредством моделирования действия других пептидэргических гормонов, в частности, холицистикина [13]. Следует отметить, что эстрадиол в модели стимуляции кишечника окситоцином не оказывал значимого влияния на проксимальные участки толстой кишки, что может свидетельствовать о сегментарности его действия [14].

Прогестерон преимущественно оказывает значимое стимулирующее влияние на моторику дистального отдела толстой кишки, но при избыточной концентрации прогестерона его эффект может быть противоположным [15, 16]. Так, в экспериментальных работах на морских свинках дополнительное введение прогестерона приводило к изменению концентрации простагландинов, регулирующих тонус мышечных клеток кишечника, что обуславливало замедление кишечного транзита в дистальном отделе кишечника у животных [17].

Серотонинергическая система является еще одним важным звеном, обуславливающим половые различия в течение СРК [18]. В ЦНС роль серотонина, как правило, связана с ингибированием болевых ощущений, в то время как на периферии серотонин является провоспалительным и проноцицептивным медиатором, а также обладает прокинетическим действием [19]. Эстрогены усиливают серотонинергические реакции в головном мозге, стимулируя его синтез

и высвобождение, а также уменьшая скорость обратного захвата в синапсах ЦНС [20, 21].

Важным регуляторным влиянием на серотонинергическое звено обладает и прогестерон. Так, дополнительное введение прогестерона экспериментальным животным приводило к повышению уровня серотонина в кишечнике за счет уменьшения концентрации белка-переносчика серотонина (SERT), участвующего в его обратном захвате [22–25].

В табл. 2 приводятся корреляции между гормональным статусом пациентов и симптоматикой СРК.

В многочисленных исследованиях, проведенных в последние десятилетия, были продемонстрированы патологические отклонения в гормональном профиле, в частности, в концентрации половых гормонов у пациентов с ожирением [27]. Данный факт объясняется тем, что кроме своей основной функции накопления жира, адипоциты жировой ткани секретируют ряд веществ, включая лептин, ФНО-α, ангиотензиноген, адипсин, активатор ингибитора плазминогена, а также участвуют в метаболизме половых гормонов [28]. Так, ароматаза жировых клеток способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены [29].

У пациентов с ожирением, в особенности с его морбидной формой, происходит избыточное превращение тестостерона и андростендиона

в эстрогены Е1 и Е2 соответственно. Эстрогены по механизму отрицательной обратной связи подавляют по амплитуде и частоте секрецию как гонадотропин релизинг-гормона, так и лютеинизирующего гормона, что обуславливает снижение продукции тестостерона клетками Лейдига семенников, то есть приводит к развитию вторичного гипогонадизма [30].

В настоящее время известно, что тестостерон так же, как и женские половые гормоны значимо влияет на функции ЖКТ. Так, тестостерон обладает обезболивающим влиянием на уровне ЦНС, уменьшает синтез и высвобождение основных провоспалительных медиаторов, индуцирующих висцеральную гипералгезию на уровне кишечника [31].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что у пациентов с ожирением отмечается изменение концентрации в организме основных половых гормонов вследствие метаболической активности жировой ткани. Возникающий дисбаланс концентраций эстрогенов, прогестерона и тестостерона обуславливает изменение в периферических и центральных механизмах функционирования кишечного-мозговой оси, способствуя изменению моторики, висцеральной чувствительности, проницаемости и иммунной активации слизистой оболочки кишечника. Согласно Римским критериям IV, данные процессы лежат в основе патофизиологии СРК [32–34].

Влияние психологического фактора на течение СРК и ожирения

На сегодняшний день психологический фактор наряду с биологическим и социальным играет существенную роль в этиопатогенезе любых соматических патологий, в особенности функциональных заболеваний органов пищеварения. По данным Ю. А. Александровского, при заболеваниях ЖКТ психопатологические состояния не диагностируются лишь у 10,3 % больных [35].

Согласно исследованиям Е. В. Елфимовой среди пациентов, обратившихся за помощью к врачам-интернистам, на долю СРК приходится 50–70 % от всей функциональной

патологии толстой кишки. Многие специалисты считают СРК классическим примером психосоматического заболевания, в основе которого лежит реакцию личности пациента на ключевые эмоциональные переживания. Согласно данным, приводимым в современной литературе, сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечаются у 75–100 % больных СРК [36].

Ключевым патофизиологическим механизмом у пациентов с СРК признается нарушение работы так называемой кишечного-мозговой оси [37].

Связь между стрессом и нарушениями в работе органов ЖКТ реализуется за счет различных нейроэндокринных механизмов. Согласно экспериментальным данным одну из основных ролей при этом играют выделяемые передней долей гипофиза пептиды — кортикотропин-релизинг фактор и урокортины, реализующие неспецифические адаптационные реакции на стресс [38, 39].

Биологическое действие данных гормонов на клетки-мишени опосредуется двумя подтипами CRF-рецепторов: CRF-1 и CRF-2. [39, 40]. CRF-рецепторы являются тканеспецифичными, так, CRF-2 рецепторы располагаются преимущественно в ЦНС в дорсальном ядре блуждающего нерва и паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а CRF-1 рецепторы — в желудке и кишечнике до селезеночного угла ободочной кишки [41].

В экспериментальных моделях было доказано увеличение синтеза КРФ и урокортинов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса во время искусственно вызванных стрессовых состояний и их непосредственное влияние на перистальтическую активность ЖКТ [42–44]. В эксперименте с лабораторными крысами и мышами вызываемая введением КРФ активация CRF-1-рецепторов на периферии обуславливала ингибирование пассажа пищи из желудка и двенадцатиперстной кишки, но вместе с этим нарастание пропульсивной моторики толстой кишки, что приводило к учащению дефекации [45–44]. В исследованиях, проводимых на здоровых добровольцах, было также продемонстрировано значимое стимулирующее

влияние КРФ на моторику толстой кишки [47, 48]. Внутривенное введение КРФ у пациентов с СРК вызвало активизацию перистальтической активности в большей степени, чем у здоровых лиц, что может свидетельствовать о гиперчувствительности CRF-1-рецепторов ободочной кишки к стимулирующему действию КРФ [49]. Хронический стресс и отрицательные эмоции также играют значимую роль в формировании патологического пищевого поведения, которое может в итоге привести к ожирению.

У пациентов с ожирением отрицательные эмоции не подвергаются когнитивной обработке, а способствуют возникновению патологической привычки заедать стресс. В основе этого, кроме психологических факторов, могут лежать и эндокринные механизмы. Известно, что на фоне стресса усиливается секреция глюкокортикоидов, что приводит к повышению мотивации к потреблению пищи, а также секреция инсулина, обуславливающая увеличение потребления пищи, что в конечном итоге приводит к ожирению. Принятие пищи является приятным и отвлекающим элементом в борьбе со стрессом, тем самым появляется стойкая привычка «заедать» стресс [50–53].

Хроническое «заедания стресса» приводит к возникновению двух наиболее важных проблем: во-первых, эмоциогенное потребление пищи при неоднократном повторении приводит прежде всего к абдоминальному ожирению из-за большей чувствительности висцеральной жировой ткани к комбинированным сигналам инсулина и глюкокортикоидов. После того как стресс, индуцированный прием пищи, перерастает в привычку, поиск более эффективных стратегий совладения со стрессом, в том числе когнитивных, является более неактуальным для индивидуума. В данном случае потребление «комфортной пищи» в ответ на стресс становится условным рефлексом [54, 55].

Таким образом, психопатологические расстройства тревожного и депрессивного спектра, достоверно чаще встречающиеся у пациентов с СРК и у пациентов с ожирением, обладают негативным влиянием на течение

данных заболеваний, причем как нарастание веса, так и интенсификация кишечной симптоматики провоцируют развитие еще более выраженных психопатологических нарушений.

Микробиота

В последнее время микрофлора кишечника признается одним из основных регуляторов работы кишечного-мозговой оси, что опосредуется нервными, иммунными и эндокринными механизмами. Данный факт нашел отражение в том, что некоторые авторы называют эту ось *brain — gut — enteric microbiota axis*, то есть кишечно-мозговая микробиотическая ось. Кишечная микрофлора непосредственно участвует в переваривании поступающих нутриентов, регуляции моторики ЖКТ, модуляции болевых импульсов и иммунных реакций [37].

Хронический стресс, часто лежащий в основе ожирения и СРК, может индуцировать ускоренную перистальтику ЖКТ, что, в свою очередь, ведет к количественно-качественным изменениям в микробиоме. Экспериментально данное предположение было подтверждено в работах Bailey M. T. et al., в которых было выявлено снижение количества лактоотрофных бактерий на фоне ускоренного кишечного транзита, наблюдаемого при стрессе [56].

Ускорение или замедление перистальтических волн обуславливает изменение pH в просвете кишечника, влияет на выработку слизи и доставку пребиотиков к микроорганизмам. Эти изменения провоцируют нарушения в кишечном микробиоценозе, негативно влияющие на нормальную микрофлору [57]. У находящихся в неблагоприятной среде микроорганизмов изменяется метаболическая активность, нарушается баланс короткоцепочечных жирных кислот и различных пептидов в просвете кишки, что, в свою очередь, еще в большей степени изменяет моторику кишечника [58–60].

Другой механизм модулирующего влияния психопатологических состояний на течение ожирения и СРК может быть связан с непосредственным воздействием катехоламинов на бактериальные клетки. Бактерии

в микробиоценозе способны общаться между собой и с организмом хозяина, секретируя различные биологически активные вещества в просвет кишки. Под чувством кворума (англ.: quorum sensing) понимают способность некоторых бактерий общаться и координировать свое поведение за счет передачи молекулярных сигналов [61]. N-ацильные гомосериновые лактоны являются основными аутоиндукторами грамотрицательных бактерий, тогда как в передаче межклеточных сигналов у грамположительных бактерий ключевую роль играют олигопептиды [62]. На сегодняшний день наиболее изученным индуктором бактериальных клеток является аутоиндуктор 3- α , относящийся к эукариотической норадренергической сигнальной системе. Аутоиндуктор 3- α взаимодействует с рецептором QseC на поверхности бактериальной клетки, что приводит к экспрессии ключевых генов, связанных с вирулентностью и подвижностью, включая ген, контролирующий развитие жгутика [63]. Норадrenalин является гомологом 3- α -QseC системы, что обуславливает изменение активности ряда условно патогенных кишечных бактерий на фоне стресса. Данный механизм хорошо изучен на модели развития энтероколита, вызванного энтерогеморагической *E. coli*, на фоне сильного эмоционального потрясения [64].

Таким образом, основные медиаторы симпатической нервной системы способны оказывать прямое модулирующее влияние на микробиом за счет взаимодействия с рецепторами, расположенными на поверхности бактериальных клеток.

Взаимодействие между бактериями и ЦНС макроорганизма также опосредуется энтерохромаффинными клетками. Данные клетки располагаются в слизистой оболочке кишечника таким образом, что являются промежуточным звеном между энтеральной микробиотой и афферентными и эфферентными нервными волокнами, что способствует возникновению двунаправленной связи. При этом ряд веществ, выделяемых энтерохромаффинными клетками, в частности, инкретины, обладают выраженным влиянием на пищевое поведение человека [65].

Известно, что у людей с ожирением и МС степень выраженности микробиотических нарушений коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), а на фоне увеличения индекса массы тела отмечается снижение метаболической активности молочнокислых бактерий и численности популяции *Bacteroides* на фоне увеличения популяции *Firmicutes* [66, 67].

Недавние исследования ученых из Наньчанского университета [68] выявили способность лактобактерий синтезировать ГАМК в организме человека в больших количествах. Так, были выделены штаммы, способные продуцировать ГАМК в количествах, превышающих 100 г/л [69]. Кроме того, в экспериментальной модели на мышках у бактерий рода *L. rhamnosus* была обнаружена способность повышать экспрессию ГАМК-рецепторов в головном мозге, причем данный эффект не развивался у ваготомированных животных [70]. Известно, что, кроме функции ключевого тормозного медиатора, ГАМК обладает иммуномодулирующим и гипотензивным влиянием, а также стимулирует синтез инсулина в поджелудочной железе [71]. На данном механизме может основываться коморбидность функциональных заболеваний кишечника и метаболического синдрома.

У пациентов с ожирением, МС и СРК облигатное наличие дисбиотических сдвигов может в том числе быть связано с коморбидными психопатологическими расстройствами. Кишечный дисбиоз может обуславливать возникновение хронической гиперинсулинемии за счет ГАМК-ергических механизмов и влияния на энтерохромаффинные клетки, продуцирующие инкретины. Изменение качественно-количественного состава микрофлоры также приводит к избыточной деконъюгации желчных кислот и повышению их реабсорбции, что обуславливает изменение синтеза желчных кислот в печени на фоне повышения синтеза холестерина. Данные патологические механизмы обуславливают развитие метаболического синдрома у пациентов с коморбидностью СРК и ожирения, что обуславливает значимое негативное влияние на качество и продолжительность жизни данных больных.

Заключение

Таким образом, более частое присутствие у пациентов с ожирением СРК обусловлено наличием двуправленной патогенетической коморбидности, обуславливающей взаимное потенцирование данных патологических состояний. Особенности психологического статуса, гормонального профиля и метаболической активности микробиома влияют на характер течения данных нозологий. Так, норадrenalин, присутствующий в повышенных концентрациях в крови пациентов с различными психопатологическими состояниями, может обладать прямым негативным влиянием на кишечный микробиом, способствуя активации условно-патогенных бактерий. А возникающие вследствие этого дисбиотические расстройства провоцируют развитие метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Изменение метаболизма половых гормонов, облигатно присутствующее у пациентов с избыточным весом, может быть ответственно за возникновение или усиление моторных кишечных нарушений, лежащих в основе СРК.

Список литературы

1. <http://www.who.int/en> Обращение от 22.11.2017.
2. Johnson D. A. Gastroenterologist issues in the obese patient. 2010; V: 548–557.
3. Eslick G. D. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. Obesity Reviews 2012; 13 (5): 69–79.
4. Brian E., Fernin M., Lin C. et al. Exploring sales data during a healthy corner store intervention in Toronto: the Food Retail Environments Shaping Health (FRESH) project. Gastroenterology 2016; 150: 1393–1407.
5. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011; 4: 75–81.
6. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterology. 2015; 21(25): 21–36.
7. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study.
8. Hogan A. M., Collins D., Baird A. W., Winter D. C. Estrogen and its role in gastrointestinal health and disease. J Colorectal Disease. 2009; 24(12): 67–75.
9. Wald A., Gavalier J. S., Egler K. M., et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. Gastroenterology. 1981; 80: 1497–1500.
10. Ryan J. P., Bhojwani A. Colonic transit in rats: effect of ovariectomy, sex steroid hormones, and pregnancy. J Physiology. 1986; 251: 46–50.
11. Shimomura A., Ohama T., Hori M., et al. 17Beta-estradiol induces gastrointestinal motility disorder by decreasing CPl-17 phosphorylation via changes in rho-family G-protein end expression in small intestine. J Vet Med Sci. 2009; 71: 1591–1597.
12. Xie D., Chen L., Liu C. The inhibitory effects of oxytocin on distal colonic contractile activity in rabbits are enhanced by ovarian steroids. Physiology. 2006; 186: 141–149.
13. Wu C. L., Hung C. R., Chang F. Y., et al. Involvement of cholecystokinin receptor in the inhibition of gastric emptying by oxytocin in male rats. Pflugers Archiv European Journal of Physiology. 2002; 445: 187–193.
14. Xie D. P., Chen L. B., Liu C. Y., et al. Effect of oxytocin on contraction of rabbit proximal colon in vitro. World J Gastroenterology. 2003; 9: 165–168.
15. Li C. P., Ling C., Biancani P. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea. Neurogastroenterology and Motility. 2012; 24: 392–394.
16. Liu C. Y., Chen L. B., Liu P. Y., et al. Effects of progesterone on gastric emptying and intestinal transit in male rats. World J Gastroenterology. 2002; 8: 338–341.
17. Xiao Z. L., Pricolo V., Biancani P. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. Gastroenterology. 2005; 128: 667–675.
18. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D., et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006; 130 (5): 80–91.
19. Bashaw M. J., Pathak D. R., Moody S. M., et al. An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. BMC Womens Health. 2005; 5: 12–13.
20. Niesler B., Kapeller J., Fell C., et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: effect of bowel habit and sex. J Gastroenterol Hepatol. 2010; 22 (7): 56–61.
21. Mizuno T., Aoki M., Shimada Y., et al. Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. J Psychosom Res. 2006; 60 (1): 1–7.
22. Pecins-Thompson M., Brown N. A., Bethea C. L., et al. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. Brain Res Mol Brain Res. 1998; 53: 120–129.
23. Gundlach C., Lu N. Z., Bethea C. L. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and -B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. Psychopharmacology (Berl) 2002; 160: 271–282.
24. Smith L. J., Henderson J. A., Abell C. W. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. Neuropsychopharmacology. 2004; 29: 2035–2045.
25. Gershon M. D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology. 2007; 132: 397–414.
26. Mulak A., Taché Y. Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role? Gastroenterol Pol. 2010; 17: 89–97.
27. Morford J. J., Wu S., Mauvais-Jarvis F. The impact of androgen actions in neurons on metabolic health and disease. J Mol Cell Endocrinology. 2017; 4: 3–9.
28. Bray G. A. Contemporary diagnosis and management of obesity. Handbooks in Health Care CO. 2000; 5: 288–289.
29. Haffner S. M., Fong D., Hazuda H. P. et al. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. J Metabolism. 1988; 37: 338–345.
30. Кондрашкина О.В., Ермачек Е.А., Кривцова Е.В., и др. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением. РМЖ. 2007; 2: 84–85.
31. Mulak A., Taché Y., Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014; 20(10): 2433–2448.
32. Rybaczuk L. A., Bashaw M. J., Pathak D. R. et al. An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. BMC Womens Health. 2005; 5: 11–12.
33. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. J Clin Invest. 2007; 117: 33–40.
34. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A. M., et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 392–400.
35. Александровский Ю. А., Вышковский Г. А. Энциклопедия психиатрии: Руководство для практикующих врачей. М., 2003; 545–546.
36. Елфимова Е.В., Елфимов М.А., Березкин А.С. Психосоматические взаимоотношения при заболевании желудочно-кишечного тракта на модели синдрома раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 4: 83–88.
37. Sang H. R., Emeran A. M. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Gastroenterol Hepatol. 2009; 6 (5): 14–16.
38. Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. Science. 1981; 213: 1394–1397.
39. Hauger R. L., et al. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands. Pharmacol. Rev. 2003; 55: 21–26.
40. Hillhouse E. W., Grammatopoulos D. K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. Endocr. Rev. 2006; 27: 260–286.
41. Taché Y., Bruno B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. The Journal of Clinical Investigation. 2007; 117 (1): 33–40.
42. Monnikes H., Schmidt B. G., Raybould H. E. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress. Am. J. Physiol. 1992; 262: 137–143.
43. Bueno L., Fioramonti J. Effects of corticotropin-releasing factor, corticotropin and cortisol on gastrointestinal motility in dogs. J Peptides. 1986; 7: 73–77.
44. Lenz H. J., Raedler A., Grefen H., et al. Stress-induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotropin-releasing factor. Gastroenterology. 1988; 95: 1510–1517.

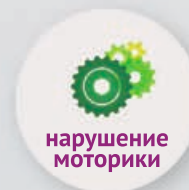


Необутин®

Тримебутин



колики



нарушение
моторики



вздутие



спазмы

РЕКЛАМА

УСТРАНЕНИЕ РАЗНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛИ В ЖИВОТЕ:
СПАЗМОВ, КОЛИК, ВЗДУТИЯ
ЗА 20 МИНУТ^{1,2}!



**БЫСТРО СНИМАЕТ
ЧУВСТВО БОЛИ^{1,2}**



**НАДОЛГО УСТРАНЯЕТ
ПРИЧИНУ БОЛИ^{1,2}**

¹ Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет 2016; 19: 82–86.

² Инструкция по медицинскому применению Необутин от 20.07.2015

Рег. удостоверение ЛП-003098

obl pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

45. Taché Y., Perdue M.H. Role of peripheral CRF signaling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16 (1): 1–6.
46. Kihara N., et al. Effects of central and peripheral urocortin on fed and fasted gastroduodenal motor activity in conscious rats. *Am. J. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 280: 406–419.
47. Porcher C., et al. Endogenous expression and in vitro study of CRF-related peptides and CRF receptors in the rat gastric antrum. *J. Peptides.* 2006; 27: 1464–1475.
48. Martinez V., Wang L., Rivier J.E., et al. Differential actions of peripheral corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin II, and urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtypes 1 and 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 301: 611–617.
49. Fukudo S., Nomura T., Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *J. Gut.* 1998; 42: 845–849.
50. Dallman M. F. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21 (3): 159–165.
51. Roozendaal B., McEwen B.S., Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience.* 2009; 10 (6): 32–33.
52. Roozendaal B., Schelling G., McGaugh J. L. Corticotropin-releasing factor in the basolateral amygdala enhances memory consolidation via an interaction with the beta-adrenoceptor-cAMP pathway: dependence on glucocorticoid receptor activation. *J. Neurosci.* 2008; 28 (26): 49–51.
53. Schwabe L., Wolf O. T. Stress prompts habit behavior in humans. *J. Neurosci.* 2009; 29 (22): 7–8.
54. Dallman M.F., Pecoraro N., Akana S.F. Chronic stress and obesity: a new view of «comfort food». *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 2003; 100 (20): 696–701.
55. Creswell J.D., Way B.M., Eisenberger N.I., et al. Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosom Med.* 2007; 69 (6): 56–60.
56. Bailey M. T., Coe C. L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev. Psychobiol.* 1999; 35: 146–155.
57. Macfarlane S., Dillon J.F. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J. Appl. Microbiol.* 2007; 102: 1187–1196.
58. Barbara G., et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2560–2568.
59. Dass N.B., et al. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19: 66–74.
60. Malbert C.H. The ileocolonic sphincter. *Neurogastroenterol. Motil.* 2005; 17 (1): 41–49.
61. Nealson K.H., Platt T., Hastings J.W. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J. Bacteriol.* 1970; 104: 313–322.
62. Roth J., et al. Molecules of intercellular communication in vertebrates, invertebrates and microbes: do they share common origins? *Prog. Brain Res.* 1986; 68: 71–79.
63. Hughes D. T., Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008; 6: 111–120.
64. Sperandio V., Torres A. G., Nataro J. P. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2003; 100: 8951–8956.
65. Walsh J.H., Mayer E. A. Gastrointestinal peptide hormones and signal transduction. *J. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 1993; 11: 18–44.
66. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 16–19.
67. Захаренко С. М., Фоминых Ю. А., Мехтиев С. Н. Микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 3: 14–22.
68. Li H., Qiu T., Huang G., et al. Production of gamma-aminobutyric acid by *Lactobacillus brevis* NCL912 using fed-batch fermentation. *Microbiol. Cell factories.* 2010; 9: 85–86.
69. Cho Y. R., Cho J. Y., Chang H. C. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17 (1): 104–109.
70. Luo J. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci. China. Life. Sci.* 2014; 57 (3): 32–33.
71. Kalveff A. V., Nutt D. J. Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and Anxiety.* 2007; 7: 495–517.



XVIII ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

12 АПРЕЛЯ ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ 2017

ГОЛОСОВАНИЕ ПЕРВОГО ЭТАПА КОНКУРСА ПРОЙДЕТ
С 1 ДЕКАБРЯ 2017 ПО 10 ФЕВРАЛЯ 2018

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ
WWW.UNCIA.RU

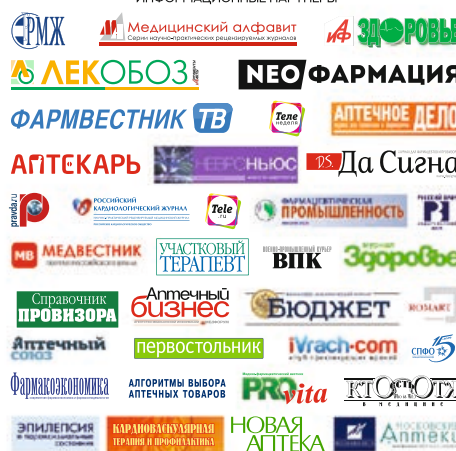
КОНТРОЛЬ СООТВЕТСТВИЯ
ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕДЕНИЯ ГОЛОСОВАНИЯ
РЕГЛАМЕНТУ КОНКУРСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТ

EY
Совершенство в бизнесе,
улучшающее мир

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР

bionika media

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ
КОМИТЕТ

ИСПОЛНИТЕЛЬНАЯ
ДИРЕКЦИЯ
КОНКУРСА

ОРГАНИЗАТОР
ЦЕРЕМОНИИ
НАГРАЖДЕНИЯ

123317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, 6/2, БАШНЯ «ИМПЕРИЯ»
+7(495)775-73-65 ДОБ. 35645, +7(495)786-25-43 ДОБ. 667
ФАКС: +7(495)334-22-55, E-MAIL: INFO@UNCIA.RU

Проблема НПВП-гастропатии: современные представления

А. Е. Каратеев, д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний¹

Е. В. Мороз, к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва

² ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

Problem of NSAIDs-gastropathy: modern views

A. E. Karateev, E. V. Moroz

Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Scientific and Research Institute for Rheumatology n.a. V. A. Nasonova; Moscow, Russia

Резюме

Осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ, связанные с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — серьезная социальная и медицинская проблема. Число лиц, нуждающихся в приеме НПВП и низких доз аспирина, неуклонно растет. Большинство из них представлено людьми пожилого возраста, имеющими серьезную коморбидную патологию, существенно повышающую риск развития лекарственных осложнений. Частота НПВП-гастропатии остается на высоком уровне даже после внедрения в практику селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ) и очевидных успехов в лечении *H. Pylori*-ассоциированных пептических язв. ЖКТ-кровотечение и перфорация, возникающие на фоне приема НПВП, сопровождаются высокой смертностью и требуют серьезных затрат на лечение. Это определяет необходимость адекватной профилактики данной патологии. Основными методами профилактики НПВП-гастропатии является учет факторов риска, применение более безопасных препаратов этой группы и назначение противоязвенных средств, снижающих риск развития эрозивно-язвенных изменений и кровотечений. Новым препаратом для профилактики гастроинтестинальных осложнений на фоне приема НПВП и антитромботических средств является гастроэнтеропротектор ребамипид. Преимущество этого препарата связано со способностью предотвращать не только развитие эрозий и язв верхних отделов ЖКТ, но также тонкой и толстой кишки.

Ключевые слова: НПВП, НПВП-гастропатия, ЖКТ-кровотечение, профилактика, *H. pylori*, ИПП, ребамипид.

Summary

Complications from the upper GI tract associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a serious social and medical problem. The number of people who need NSAIDs and low doses of aspirin is steadily increasing. Most of them are represented by elderly people who have a serious comorbid pathology, significantly increasing the risk of developing drug complications. The incidence of NSAID-gastropathy remains high even after the introduction of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX) and obvious success in the treatment of *H. pylori*-associated peptic ulcers. Gastrointestinal bleeding and perforation, which occur when taking NSAIDs, are accompanied by high mortality and require serious costs for treatment. This determines the need for adequate prevention of this pathology. The main methods for the prevention of NSAIDs are the management of risk factors, the use of safer drugs of this group and the appointment of antiulcer drugs that reduce the risk of erosive ulcer changes and bleeding. A new drug for the prevention of gastrointestinal complications against the background of NSAIDs and antithrombotic agents is the gastroenteroprotector rebamipide. The advantage of this drug is associated with the ability to prevent not only the development of erosions and ulcers of the upper gastrointestinal tract, but also of the small and large intestine.

Key words: NSAIDs, NSAIDs-gastropathy, gastrointestinal bleeding, prevention, *H. pylori*, PPI, rebamipide.

Боль — самое тягостное проявление заболеваний человека, причина страданий и инвалидизации пациентов, а также существенный фактор, влияющий на прогрессирование коморбидной патологии. Эффективный контроль боли является самостоятельной и очень важной клинической задачей. Для этого в арсенале современного врача имеется много различных лекарств, однако центральное место среди них занимают, без сомнения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1].

НПВП давно завоевали доверие врачей как весьма действенное, удобное в использовании и доступное анальгетическое средство. Позиция НПВП особенно важна при лечении

распространенных заболеваний суставов и позвоночника: остеоартроза, неспецифической боли в спине, локального воспаления околосуставных мягких тканей. Общее старение популяции и неуклонный рост числа пациентов с этой патологией определяют отчетливое повышение потребления НПВП. В 2010 году по результатам исследования системы общественного здравоохранения США (National Health Interview Survey) была представлена оценка использования НПВП населением этой страны. Регулярный прием НПВП был отмечен у 29 млн (12,1 %) жителей США. Был отмечен отчетливый рост использования этих лекарств за период с 2005 года — примерно

на 40–50 % [2]. В Великобритании ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на различные анальгетики, прежде всего, НПВП, а число лиц, принимающих безрецептурные НПВП, составляет 44 % всех жителей этой страны [3]. О числе потребителей НПВП в России можно судить по объему продаж этих препаратов, который в 2013 году составил 103 777 084 упаковок [1].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Поскольку НПВП используются повсеместно, проблема этих осложнений представляется одним

из серьезных вызовов, стоящих перед современной медициной и обществом [1, 4].

Самым известным НЯ, связанным с приемом НПВП, считается т.н. НПВП-гастропатия. Этим термином определяют повреждение слизистой оболочки (СО) верхних отделов ЖКТ — желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), возникающее на фоне приема НПВП и характеризующееся появлением геморрагий, эрозий и язв. НПВП-гастропатия опасна своими осложнениями — желудочно-кишечным кровотечением и перфорацией стенки ЖКТ [1, 4].

В развитых странах мира прием НПВП стал важнейшей причиной возникновения кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Это серьезная социальная проблема. Так, по данным американских эпидемиологов, в 2012 году в США отмечалось более 800 тыс. эпизодов ЖКТ-кровотечений, из которых около 500 тыс. потребовали госпитализации, а 10 393 привели к гибели больных [5].

По данным многолетней статистики, прием НПВП увеличивает риск серьезных ЖКТ-осложнений более чем в четыре раза. ЖКТ-кровотечения и перфорация возникают примерно у 1 из 100 больных, регулярно принимающих НПВП, становясь причиной их гибели в два раза чаще, чем в популяции [1, 4]. Согласно данным датских исследователей, развитие ЖКТ-кровотечения на фоне приема НПВП приводит к гибели каждого десятого, перфорации ЖКТ — каждого третьего больного [6, 7].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что язвы желудка определяются у 15–40% больных, регулярно принимающих неселективные НПВП (н-НПВП) [1]. Согласно данным работы, выполненной сотрудниками ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» (1996–2006), язвы желудка и (или) ДПК были выявлены у 763 (12,5%) из 6 103 больных с различными РЗ, получавших НПВП [8].

Патогенез НПВП-гастропатии в основном связан с системным действием НПВП — блокадой фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ), определяющей синтез «цитопротективных»

простагландинов (ПГ), и в меньшей степени локальным повреждением СО. Уменьшение концентрации ПГ в СО значительно снижает ее защитный потенциал и способствует повреждению естественными факторами агрессии — кислотой и пепсином, содержащимися в желудочном соке. Дополнительными факторами, связанными с системным воздействием НПВП, считается снижение агрегации тромбоцитов и ухудшение капиллярного кровотока в слизистой, блокада ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, блокада NO-синтазы, усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию нарушение процессов репарации, связанные с блокадой ЦОГ-2. Это важный момент, поскольку этим может объясняться повышение риска развития ЖКТ-кровотечений при использовании селективных ЦОГ-2 ингибиторов [1, 4].

Роль инфекции *H. pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии вызывает много вопросов [12]. Этот микроорганизм является основным этиологическим фактором развития хронического гастрита и пептической язвы. Он обнаруживается примерно у 50% жителей нашей планеты: от 10 до 70%, в зависимости от популяции [9]. Можно представить, что инфицированность *H. pylori* должна усиливать риск повреждения СО. Это предположение подтверждают данные мета-анализа 16 исследований ($n = 1625$), проведенных в 2002 году Huang J. и соавт. Согласно полученным результатам, *H. pylori* и прием НПВП увеличивают риск развития ЖКТ-кровотечения по отдельности в 1,79 и 4,85 раза, а в комбинации — в 6,13 раза [10].

Важные данные были получены Sostres C. и соавт., которые изучали причины развития язвенного кровотечения у 666 больных. Соответствующий по полу и возрасту контроль также составил 666 человек. *H. pylori* был выявлен у 74,3 и 54,8% (отношение шансов, ОШ: 2,6; 95% доверительный интервал, ДИ: 2,0–3,3), прием НПВП у 34,5 и 13,4% (ОШ: 4,0; 95% ДИ: 3,0–5,4). В случае одновременного наличия *H. pylori* и приема НПВП риск резко возрастал (ОШ: 8,0; 95% ДИ: 5,0–12,8) [11].

Однако хорошо известно, что НПВП-гастропатия может развиваться и при отсутствии *H. pylori*. Более того, у больных с развившимися язвами и кровотечением проведение эрадикации не снижает риска рецидивов этих осложнений при продолжении приема НПВП [1] (см. ниже).

Клиника и эндоскопическая картина при НПВП-гастропатии

Клинические проявления и эндоскопическая картина НПВП-гастропатии неспецифичны. Наиболее часто в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаруживают эрозии (часто множественные) или язвы антрального отдела желудка [1, 4, 12]. Соотношение язв желудка и ДПК, а также размеры язв, возникающих на фоне приема НПВП, можно рассмотреть по данным РКИ, в которых изучался профилактический эффект «гастропротекторов» в сравнении с плацебо. Важный материал также дает описание эндоскопической картины у больных в наблюдательных исследованиях или работах, в которых изучался эффект противоязвенного лечения. По этим источникам, соотношение язв желудка и ДПК у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5 / 2,0 : 1, а на сочетанные язвы желудка и ДПК приходится около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. При этом около 20% больных имеют язвы размером более 1 см [12].

Очень часто НПВП-гастропатия не сопровождается выраженными гастралгиями и диспепсией или развивается совершенно бессимптомно («немые язвы»). Поэтому первым проявлением НПВП-гастропатии может стать клиника ЖКТ-кровотечения [1, 4, 12].

В большинстве случаев НПВП-гастропатия развивается быстро, в течение первых дней и недель от начала приема этих препаратов. Весьма показательны данные финских ученых, которые оценили зависимость риска появления ЖКТ-осложнений от длительности приема НПВП. Они провели анализ 9 191 случая ЖКТ-кровотечения, язв и перфорации; контроль составили 41 780 жителей Финляндии, не имевших данной патологии. Оказалось, что риск НПВП-гастропатии был максимальным в пер-

Таблица 1

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [1]

Уровень риска	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (< 250 мг/сут.) или любых иных антитромботических средств и (или) антикоагулянтов
Умеренный	Пожилый возраст (> 65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>
Низкий	Отсутствие любых факторов риска

вые две недели: отношение шансов составило 3,2; для приема в течение одного месяца — 2,9; двух месяцев — 2,1 и т.д. Риск достиг исходного уровня лишь для принимавших НПВП более полугода — ОШ: 3,5 [13].

НПВП-индуцированные язвы и эрозии склонны к рецидивированию в том случае, если прием вызвавших их препаратов будет продолжен, а адекватная профилактика не проводится. По нашим данным, при наблюдении более одного года рецидивы НПВП-индуцированных язв отмечаются у 40% больных, продолжающих принимать НПВП [8].

Прогноз развития НПВП-гастропатии основывается на использовании т.н. факторы риска, наличие которых ассоциируется со значимым увеличением вероятности развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ [1] (табл. 1).

Предупреждение НПВП-гастропатии

Снизить вероятность развития НПВП-гастропатии можно двумя способами: используя более безопасные препараты или применения НПВП в комбинации с лекарствами («гастропротекторы»), снижающими их негативное влияние на слизистую ЖКТ [1].

Самая низкая частота осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показана для селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба. Подтверждением этого является мета-анализ 52 РКИ (n = 51 048), в которых безопасность целекоксиба сравнивалась с н-НПВП и плацебо. Оценивался суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, включавший частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и развития анемии (снижение Hb более 20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений составила 1,0, 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациент/лет соответственно [14].

Целекоксиб более безопасен у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений, чем н-НПВП в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования

4481 больной РА или ОА с язвенным анамнезом или возрастом более 60 лет, не инфицированный *H. pylori*, в течение шести месяцев принимали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг в сутки + омепразол 20 мг. Язвы желудка (ДПК) возникли у 5 и 20 больных, анемия — у 15 и 77, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 6 и 8% больных соответственно (p < 0,001) [15].

Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба подтверждается результатом мета-анализа 28 эпидемиологических исследований, в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб демонстрировал минимальный относительный риск (ОШ) — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Частота НЯ со стороны ЖКТ была отчетливо выше при использовании ибупрофена (ОШ: 1,84; 95% ДИ: 1,54–2,20), диклофенака (ОШ: 3,34; 95% ДИ: 2,79–3,99), мелоксикама (ОШ: 3,47; 95% ДИ: 2,19–5,50), нимесулида (ОШ: 3,83; 95% ДИ: 3,2–4,6), кетопрофена (ОШ: 3,92; 95% ДИ: 2,70–5,69), напроксена (ОШ: 4,1; 95% ДИ: 3,22–5,23) и индометацина (ОШ: 4,14; 95% ДИ: 2,19–5,90). Нужно отметить, что столь же низкий риск ЖКТ-осложнений, как у целекоксиба, был определен для н-НПВП ацеклофенака (1,43; 95% ДИ: 0,65–3,15) [16].

Однако считать целекоксиб полностью безопасным препаратом, конечно же, нельзя. У пациентов с высоким риском ЖКТ-осложнений на фоне приема этого препарата также могут развиваться язвы и кровотечения, хотя, конечно же реже, чем при использовании «традиционных» НПВП. Это четко показывают данные шестимесячного исследования CLASS,

в котором целекоксиб в дозе 800 мг в сутки сравнивался с диклофенаком 150 мг в сутки и ибупрофеном 2400 мг в сутки у 8 059 пациентов. У пациентов, получавших целекоксиб без низких доз аспирина (НДА), частота серьезных ЖКТ-осложнений составила 0,44% (вместе с симптоматическими язвами — 1,4%). В тоже время на фоне приема НДА частота этих осложнений достигла 2,01 и 4,7% соответственно, т.е. оказалась более чем в три раза выше. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,27 и 2,91% для не получавших НДА, и 2,12 и 6,0% для получавших [17].

Весьма показательны данные исследования Chen F. и соавт., участником которого стал 441 пациент, у которого в анамнезе отмечалось серьезное кровотечение из язв верхних отделов ЖКТ, возникшее на фоне приема НПВП. После успешного заживления язв и, если было необходимо, эрадикации *H. pylori*, все больные в течение 12 месяцев получали целекоксиб 400 мг в сутки без профилактики или в комбинации с эзомепразолом 20 мг. За период наблюдения рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди лиц, получавших целекоксиб с эзомепразолом [18].

Другой селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб также существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка (ДПК). Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL, в ходе которого 34 700 больных в течение не менее 1,5 года получали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг в сутки. На фоне приема эторикоксиба часто-

та ЖКТ-кровотечений составила 0,3 и 0,19, диклофенака — 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациент/лет [19].

Такая же ситуация отмечается и в отношении весьма популярного в России мелоксикама. Суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата существенно меньше, чем при использовании н-НПВП. Однако риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения этого лекарства в дозе 15 мг не отличается от диклофенака. По данным мета-анализа 28 РКИ ($n = 21\,310$) частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама 7,5 мг, 15 мг и диклофенака составила 0,03, 0,2 и 0,15 эпизодов на 100 пациент/лет [20]. Не подтверждают низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама и данные приведенного выше мета-анализа популяционных исследований [1].

Хотя хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида в сравнении с традиционными НПВП не вызывает сомнений. Однако нет хорошо организованных РКИ, которые подтверждали бы преимущество этих препаратов в сравнении с н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций [1].

Медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии

Эффективное снижение частоты ЖКТ-осложнений на фоне приема НПВП доказано для четырех лекарственных средств: 1) синтетического аналога простагландина Е1 мизопростола, 2) высоких доз Н2-гистаминоблокаторов, 3) ингибиторов протонной помпы (ИПП) и 4) ребамипида (Ребагит®) — относительно нового гастроэнтеропротектора, который становится все более популярным в нашей стране.

Мизопростол, первый из «гастропротекторов», специально созданный для терапии и профилактики НПВП-гастропатии, представляет в настоящее время лишь исторический интерес. Хотя этот препарат обладал несомненной эффективностью как лечебное и профилактическое средство (что было хорошо доказано серией масштабных РКИ), он имел неудобную схему применения и плохую

переносимость. Значительная частота НР существенно снижала терапевтический потенциал мизопростола; в конце концов, не выдержав конкуренции с другими средствами для профилактики НПВП-гастропатии, он фактически ушел из мировой клинической практики [1].

Единственный представитель группы Н2-гистаминоблокаторов, показавший значимый «гастропротективный» потенциал — фамотидин. Так, его эффективность была подтверждена в ходе шестимесячного РКИ, участниками которого стали 285 больных, принимающих НПВП и получавших в качестве средства для профилактики осложнений стороны ЖКТ фамотидин 80 мг, 40 мг или плацебо. К концу периода наблюдения число язв желудка (ДПК) составило 10, 17 и 33 % соответственно. Однако это различие оказалось достоверным в сравнении с плацебо лишь для фамотицина в дозе 80 мг ($p < 0,05$) [21].

Еще одно доказательство терапевтического потенциала фамотицина было получено при клинических испытаниях препарата, содержащего ибупрофен 800 мг и фамотидин 26,6 мг Duexis® (не зарегистрирован в России). Трехкратный прием этого препарата, предлагаемый производителями, обеспечивает высокую профилактическую дозу фамотицина — примерно 80 мг в сутки. Два шестимесячных РКИ ($n = 1\,382$), в которых изучалась безопасность нового средства, показали неплохие результаты: число язв желудка и ДПК при использовании Дуэксиса составило 13,6 %, в контроле (ибупрофен + плацебо) — 25,8 % [22].

Однако есть данные, что фамотидин в дозе 40 мг в сутки отчетливо уступает по своему профилактическому действию ИПП. Это демонстрируют результаты двух работ, выполненных Ng F. и соавт. Участниками первого РКИ стали 160 больных, имевших эрозии и язвы, возникшие на фоне приема НДА. После успешной противоязвенной терапии эти пациенты в течение 12 месяцев продолжали прием аспирина в дозе 80 мг в сутки, получая в качестве профилактики пантопразол 20 мг или фамотидин 40 мг. За период наблюдения никто из больных в группе пантопразо-

ла не развил язв или кровотечений. В то же время в группе фамотицина у 12,3 % больных были выявлены язвы и эрозии, а у 7,7 % развилось ЖКТ-кровотечение [23]. Во втором РКИ участниками были 311 пациентов с ИБС, которым была назначена комбинация НДА и клопидогреля; кроме этого, на период развития острого коронарного синдрома им проводился курс эноксипарина или тромболитизис. Для профилактики ЖКТ-осложнений на весь срок проведения антиагрегантной терапии (от 4 до 52 недель) больным назначался фамотидин 40 мг в сутки или эзомепразол 20 мг в сутки. В итоге ЖКТ-кровотечение развилось у девяти больных в группе фамотицина (6,1 %) и лишь у одного (0,6 %) в группе эзомепразола ($p < 0,001$) [24].

Сегодня в качестве «гастропротекторов» наиболее широко используются ИПП. Это эффективные и удобные лекарства, применение которых позволяет значительно снизить риск развития НПВП-ассоциированных осложнений, таких как диспепсия, язва желудка и ДПК, а также ЖКТ-кровотечение [1, 4, 25].

К сожалению, ИПП могут предотвращать только лекарственное поражение верхних отделов ЖКТ, в патогенезе которого важнейшее значение имеет кислотно-пептический фактор. Однако негативное влияние НПВП распространяется на все отделы ЖКТ, включая тонкую и толстую кишку. Особое внимание здесь привлекает возможность развития НПВП-энтеропатии — патологии, связанной с повышением проницаемости слизистой кишки, с транслокацией микробов и развитием хронического воспаления. Основным проявлением НПВП-энтеропатии является постепенно развивающаяся железодефицитная анемия [26]. ИПП неэффективны в отношении этой патологии. Более того, вызывая определенные нарушения микробного равновесия кишечной флоры, ИПП могут способствовать развитию НПВП-энтеропатии [27].

Кроме этого, длительное применение ИПП ассоциируется с широким спектром НР [28–38] (табл. 2). И хотя эти осложнения отмечаются весьма редко, они могут ограничить активное использование ИПП, осо-

бенно у больных старшей возрастной группы, у которых практически всегда имеются множественные коморбидные заболевания [39, 40].

В последнее время в России появился новый препарат, способный предотвращать развитие негативного действия НПВП на ЖКТ — ребамипид. Это лекарство обладает оригинальным механизмом действия, связанным с комплексным цитопротективным действием, наиболее ценным элементом которого представляется повышение синтеза эндогенных ПГ в СО ЖКТ. Кроме этого, ребамипид оказывает значимое противовоспалительное действие и стимулирует образование α -дифензинов (естественных антибиотиков) клетками Панета, тем самым подавляя развитие кишечного воспаления [41]. Серия работ показала, что ребамипид в качестве средства для профилактики НПВП-гастропатии не уступает мизопростолу, но существенно превосходит последний по переносимости (рис. 1) [42, 43]. Самое важное, что ребамипид, в отличие от ИПП, не только хорошо «работает» как средство для лечения и профилактики НПВП-гастропатии, но и успешно предотвращает лекарственное поражение тонкой кишки. Серия исследований подтверждает энтеропротективное действие этого препарата [44, 45]. Так, в работе Kurokawa S. проводилось сравнение эффекта ребамипида 300 мг в сутки и плацебо у 68 больных с НПВП-энтеропатией, не менее трех месяцев получавших НПВП или низкие дозы аспирина. Через четыре недели терапии число эрозий тонкой кишки, выявленных по данным видеокапсульной эндоскопии, было достоверно меньше в группе активного лечения. При этом в контрольной группе число эрозий достоверно увеличилось (рис. 2) [44]. В исследовании Watanabe T. и соавт. изучалась эффективность высокой дозы ребамипида (900 мг в сутки) и плацебо у 38 больных с НПВП-энтеропатией. Через восемь недель лечения заживление эрозий и язв было отмечено у 32,0% больных в группе ребамипида и лишь у 7,7% в группе плацебо ($p < 0,001$). При этом переносимость ребамипида не отличалась от «пустышки» [45].

Таблица 2
Спектр НР, связанных с приемом ИПП

• Нежелательная реакция
• Транслокация <i>H. pylori</i> из антрального отдела в область тела желудка с развитием хронического активного гастрита тела желудка [28]
• Повышение риска развития инфекционного гастроэнтерита [29]
• Повышение риска развития кишечных инфекций, в т.ч. связанной с <i>Cl. difficile</i> (псевдомембранозного колита) [30]
• Повышение риска развития внегоспитальной пневмонии [31]
• Негативное влияние на функцию почек [32, 33]
• Нарушение всасывания магния (повышение риска развития аритмий) [34]
• Повышение риска развития остеопороза и остеопоротических переломов [35, 36]
• Снижение эффективности клопидогрела [37]
• Повышение токсичности метотрексата [38]

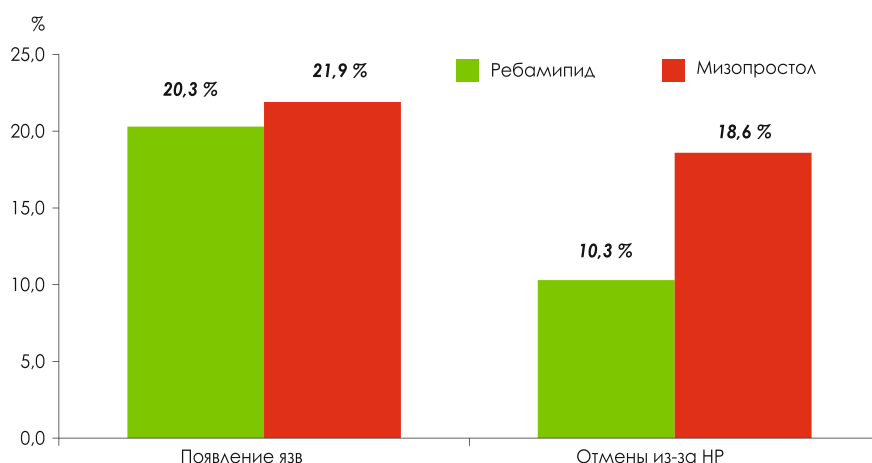


Рисунок 1. Ребамипид 300 мг в сутки vs мизопростол 600 мкг в сутки для профилактики НПВП-гастропатии: данные 12-недельного РКИ (n = 479) [42].

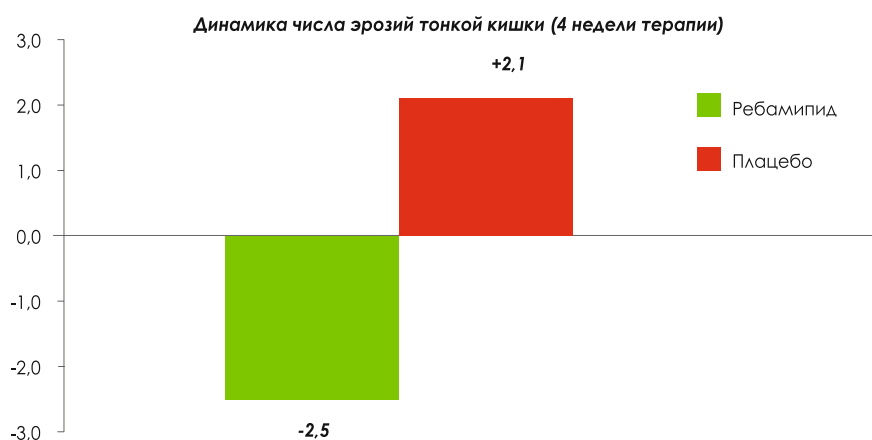


Рисунок 2. Сравнение эффективности ребамипида 300 мг в сутки и плацебо при НПВП-энтеропатии (68 больных, не менее трех месяцев принимавших НПВП и [или] низкие дозы аспирина) [44].

Наличие цитопротективного и противовоспалительного потенциала ребамипида определило широкий спектр заболеваний желудочно-кишеч-

ного тракта, где его использование показало значимый эффект и оценивается как весьма перспективное: от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

и *H. pylori*-ассоциированного гастрита до воспалительных заболеваний кишечника [41]. Несомненно, этот препарат займет в российской клинической практике важное место в числе лекарственных средств, используемых для профилактики и лечения лекарственных поражений ЖКТ.

Роль эрадикации *H. pylori* для первичной профилактики НПВП-индуцированных язв

По данным РКИ, эрадикация *H. pylori* значительно снижает риск развития НПВП-гастропатии, если она проводится до назначения этих препаратов. В том случае, если больные уже получают НПВП, антихеликобактерная терапия показывает как минимум спорный результат.

Данный вопрос исследовался в двух мета-анализах. Первый был представлен в 2005 году Vergara M. и соавт., оценивших результаты пяти РКИ (n = 939). В целом эта работа подтверждает целесообразность эрадикации *H. Pylori*. Согласно полученным данным, язвы желудка на фоне приема НПВП развились суммарно у 7,4 % пациентов, прошедших эрадикацию, и 13,3 % в группах контроля (ОШ: 0,43; 95 % ДИ: 0,20–0,93). Важно, что эрадикация обеспечила не только снижение частоты язв, но и опасных кровотечений: их число составило 0 и 4 случая (ОШ: 0,13; 95 % ДИ: 0,02–0,92). Однако анализ эффективности антихеликобактерной терапии показал четкие различия в подгруппах пациентов, которые до включения в исследование еще не принимали НПВП («НПВП-наивные») и уже получавших эти препараты. У первых этот метод обеспечивал значительное снижение риска развития НПВП-гастропатии (ОШ: 0,26; 95 % ДИ: 0,14–0,49), однако у вторых не давал практически никакого положительного результата (ОШ: 0,95; 95 % ДИ: 0,53–1,72) [46].

В 2012 Tang C. и соавт. повторили мета-анализ Vergara M. Изучение семи РКИ показало близкие данные: у больных после эрадикации и без нее число язв составило 6,4 и 11,8 % (ОШ: 0,50; 95 % ДИ: 0,36–0,74). И также было отмечено между «НПВП-наивными» больными и лицами, длительно при-

нимавшими эти лекарства — у первых эрадикация была однозначно эффективна (ОШ: 0,26; 95 % ДИ: 0,14–0,49), а у вторых — нет (ОШ: 0,74; 95 % ДИ: 0,46–1,20) [47].

Низкая эффективность антихеликобактерной терапии для вторичной профилактики НПВП-индуцированных язв была показана в исследовании de Leest H. и соавт. Эти ученые наблюдали группу из 347 *H. Pylori*-позитивных больных, длительно принимавших НПВП. Половине из них была проведена эрадикация, половине, составившей контрольную группу, назначено плацебо. Особенностью этой работы стало использование гастропротективных средств при наличии высокого риска: эти препараты суммарно получали 48 % больных. Через три месяца число язв желудка и (или) ДПК в основной и контрольной группах было практически одинаковым: 4 и 5 % соответственно [48].

Отсутствие эффекта от эрадикации *H. pylori* для вторичной профилактики рецидивов НПВП-гастропатии было показано в классическом исследовании HELP-NSAID. В ходе этой работы половине из 285 больных с НПВП-индуцированными язвами и диспепсией была проведена эрадикация (стандартная тройная терапия), половине — нет. Прием НПВП был продолжен, и через шесть месяцев число рецидивов НПВП-гастропатии в двух исследуемых группах практически не различалось, составив 44 и 47 % соответственно [49].

Принципиальное положение относительно роли антихеликобактерной терапии для профилактики НПВП-гастропатии четко обозначено в Маастрихтском консенсусе (2016): «...НПВП, аспирин и инфекция *H. pylori* являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни. Пациенты с язвенным анамнезом имеют наибольший риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП, коксибами или аспирином. Несколько клинических исследований и одно обсервационное исследование, проведенное у пациентов китайского происхождения с высоким риском, показали, что эрадикация *H. pylori* уменьшает, но не устраняет этот риск...» [28].

Таким образом, основными методами профилактики НПВП-гастропатии являются учет факторов риска, использование более безопасных НПВП (селективных ЦОГ-2 ингибиторов), применение «гастропротекторов» и эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвенным анамнезом [50]. Новым инструментом предупреждения опасных ЖКТ-осложнений при использовании НПВП и антитромботических средств стал ребамипид (Ребагит®), обладающий комплексным цитопротективным и противовоспалительным действием, позволяющим успешно защищать все отделы ЖКТ.

Список литературы

1. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология, 2015, № 1, 4–24.
2. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23 (1): 43–50.
3. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*, 2015, 13: 55 DOI 10.1186/s12916-015-0285-8.
4. Hairiforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspsCanada.org) 2013, 16 (5), 821–847.
5. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Dec; 149 (7): 1731–1741, e3, doi: 10.1053/j.gastro. 2015.08.045. Epub 2015 Aug 29.
6. Thomsen R., Riis A., Christensen S. et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 15; 24 (10): 1431–8.
7. Thomsen R., Riis A., Munk E. et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (12): 2704–10.
8. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Тер. Архив*, 2008, 5, 62–66.
9. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (28): 9439–9450 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9439>.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР **РЕБАГИТ** Ребамипид

первый и единственный индуктор синтеза простагландинов



**НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА
ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА**

- **СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ**
- **ИМЕЕТ ДОКАЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП**
- **СУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ЭРАДИКАЦИЮ НР**
- **ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ, ЭРАДИКАЦИИ НР И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ***

Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.

* www.rebagit.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

10. Huang J, Sridhar S, Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14–22.
11. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter Pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *Am J Gastroenterol*. 2015 May; 110 (5): 684–9. doi: 10.1038/ajg.2015.98. Epub 2015 Apr 21.
12. Каратеев А.Е. Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии. *Росс Ж Гастроэнтерол Гепатологии Колопроктол*. 2015, № 2, 92–102.
13. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J., et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol*, 2007; 42: 923–932.
14. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8; 15 (1): R6. doi: 10.1186/ar4134.
15. Chan F., Lanas A., Scheiman J., et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–79.
16. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012; 35 (12): 1127–1146.
17. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000; 84: 1247–1255.
18. Chan F., Wong V., Suen B., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*, 2007, 369, 1621–1626.
19. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2007; 369: 465–473.
20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am. J. Med.*, 2004, 117, 100–106.
21. Taha A., Hudon N., Hawkey C., et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J. Med* 1996; 334: 1435–1439.
22. Laine L., Kivitz A., Belo A., et al. Double-Blind Randomized Trials of Single-Tablet Ibuprofen/High-Dose Famotidine vs. Ibuprofen Alone for Reduction of Gastric and Duodenal Ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 379–386.
23. Ng F., Wong S., Lam K., et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010, 138 (1): 82–88.
24. Ng F., Tungal P., Chu W., et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol*. 2012, 107 (3): 389–396.
25. Scheiman J. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (suppl 3), S5.
26. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28; 19 (12): 1861–76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
27. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017; 95 (1): 22–28. doi: 10.1159/000452356. Epub 2017 Jan 5.
28. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6–30.
29. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007. 102 (9): 2047–2056.
30. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Apr; 36 (4): 452–60. doi: 10.1017/ice.2014.88. Epub 2015 Jan 28.
31. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ*. 2016 Nov 15; 355: i5813. doi: 10.1136/bmj.i5813.
32. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015 Apr 2; 3 (2): E166–71. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
33. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb 1; 176 (2): 238–46. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
34. Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med*. 2014 Sep 30; 11(9): e1001736. doi: 10.1371/journal.pmed.1001736. eCollection 2014.
35. Lin SM, Yang SH, Liang C, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2017 Oct 14. doi: 10.1007/s00198-017-4262-2. [Epub ahead of print].
36. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2015 Oct; 26 (10): 2501–7. doi: 10.1007/s00198-015-3168-0. Epub 2015 May 19.
37. Würtz M, Grove EL. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 906: 325–350.
38. Boerrigter E, Crul M. A non-interventional retrospective cohort study of the interaction between methotrexate and proton pump inhibitors or aspirin. *Ann Pharm Fr*. 2017 Sep; 75(5): 344–348. doi: 10.1016/j.pharma.2017.06.002. Epub 2017 Jul 10.
39. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51 (3), 332–340.
40. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017 Sep; 8 (9): 273–297. doi: 10.1177/2042098617715381. Epub 2017 Jun 29.
41. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016; 10 (4): 97–105. DOI:10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
42. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-end-point pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov; 23(6): 1172–8. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2. Epub 2013 Jan 10.
43. Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr*. 2007 Mar; 40 (2): 148–55. doi: 10.3164/jcbn.40.148.
44. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2014 Feb; 49 (2): 239–44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2. Epub 2013 Apr 18.
45. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015 Apr 15; 10 (4): e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330. eCollection 2015.
46. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21 (12): 1411–1418. [PMID: 15948807 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02444.
47. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter* 2012; 17: 286–296. PMID: 22759329 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00942.
48. de Leest HT, Steen KS, Lems WF, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2007. Oct; 12 (5): 477–85.
49. Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet*. 1998 Sep 26; 352 (9133): 1016–21.
50. Каратеев А.Е. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (4): 452–456. DOI:10.14412/1995-4484-2017-452-456.



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и кардиалгии

Е. Ю. Еремина, д.м.н., проф., зав. кафедрой
С. И. Зверева, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» Минобрнауки России, г. Саранск

Gastroesophageal reflux disease and cardialgia

E. Yu. Eryomina, S.I. Zvereva

Mordovian State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме

В статье уделено внимание кардиальным проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Приведен фрагмент многоцентрового исследования эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ), организованного Научным обществом гастроэнтерологов России. Анализ полученных данных показал, что загрудинные боли наблюдаются у 16,9% респондентов, имеющих признаки ГЭРБ. Данное обстоятельство необходимо учитывать при обследовании больных, проведении дифференциальной диагностики и лечении этой категории больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кардиальные проявления, некоронарогенная боль за грудиной.

Summary

The article provides a fragment of the Multi-Center Epidemiologic Gastro Esophageal Reflux Disease Research fragments arranged by the Russian Scientific Foundation of Gastroenterologists. It stresses out the cardiac Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD) symptoms. The data analysis shows that 16.9% of respondents with GERD experience precordialgia. This aspect should be considered in differential diagnosis and treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, cardiac symptoms, non-coronarygenic chest pain.



Е. Ю. Еремина



С. И. Зверева

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает ведущее место среди заболеваний пищеварительной системы как по распространенности, так и по спектру осложнений [3]. Немаловажным представляется и отрицательное влияние ГЭРБ на качество жизни больных [12]. Основу заболевания составляют патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), обусловленные нарушением моторики пищевода и желудка, снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), а также гиперсенситивность пищевода. Эти процессы лежат в основе типичных пищеводных проявлений ГЭРБ, к которым относятся изжога, регургитация, ощущение кислоты во рту, а также атипичных или внепищеводных. Внепищеводные проявления ГЭРБ включают в себя кардиальные, бронхолегочные, стоматологические и орофарингеальные симптомы, которые в ряде случаев доминируют в клинической картине и являются причиной запоздалой диагностики ГЭРБ, а также диагностических ошибок [2, 9].

Патологический ГЭР, как причина возникновения болей в грудной клетке, зачастую имитирующих стенокардитические, отмечен, по данным разных авторов, у 10–60% больных [1, 13]. Механизмы, способствующие появлению болей в грудной клетке при нарушениях двигательной функции пищевода, изучены недостаточно. В качестве вероятных механизмов развития кардиальных проявлений ГЭРБ описывают рефлекторные процессы, а также непосредственное негативное влияние рефлюксата на слизистую оболочку пищевода с формированием

гладкомышечного спазма [14, 26]. Считается, что патологические сокращения пищевода, растяжение его стенок при нарушении расслабления НПС, рефлюксе желудочного содержимого или скоплении в пищеводе пищевых масс приводят к раздражению специфических механорецепторов, расположенных в слизистой оболочке и в подслизистом слое пищевода [16]. Иногда растяжение пищевода и связанная с этим боль появляются при патологической отрыжке воздухом и нарушении расслабления верхнего пищеводного сфинктера [30]. J. MacKenzie и соавт. считают, что нарушения двигательной функции пищевода неблагоприятно сказываются на его кровоснабжении, вызывая эпизоды ишемии мышечного слоя [25].

Следует отметить, что взаимоотношения ГЭРБ и кардиальной патологии не однозначны. ГЭРБ с кардиальными проявлениями может существовать в виде моноэтиологии и в коморбидности с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В последнем случае ГЭРБ выступает либо как самостоятельная патология, либо как патология, усугубляющая кардиальную. И наоборот, кардиальная патология и проводимое лечение (особенно нитраты и β -адреноблокаторы) способны усугубить симптоматику ГЭРБ и затруднить лечение больных [5]. Приводятся данные, что ГЭР становится триггером каскада патологических реакций, осложняющих течение ИБС [4]. Описано увеличение частоты рефлекторной стенокардии [14, 15] и нарушений

сердечного ритма [6, 29] на фоне ГЭРБ. Особенности характера ретростеральной боли при ГЭРБ, ее локализации и иррадиации зачастую служат причиной неверного истолкования симптома не только пациентом, но и врачом, длительно считающим ее проявлением заболевания сердца [5, 17]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что у 30 % больных, подвергнутых коронарографии в связи с ретростеральными болями, не определяются изменения коронарных артерий, а причиной загрудинных болей у многих из них является патология пищевода [19]. По результатам исследования, проведенного в Бельгии, у 25 % больных, наблюдавшихся у кардиологов по поводу ИБС, диагноз не был подтвержден при проведении коронарографии; не был выявлен и спазм коронарных артерий при проведении эргометриновой провокации [23]. Хотя у части этих пациентов могла быть микроваскулярная стенокардия, нарушение диссоциации оксигемоглобина или другие патологические состояния, но тем не менее в результате последующего обследования у половины из них была выявлена та или иная патология пищевода [21]. По данным отечественных авторов [18], патология пищевода встречается у 35 % больных ИБС и занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки. Существует мнение, что патологические ГЭР имеют значение не только в инициации, но и в прогрессировании болей в грудной клетке у больных ИБС, а также могут выступать в качестве единственной причины, вызывающей боль в грудной клетке, так называемой non-cardiac chest pain [8, 17, 18].

Патология пищевода не исключает наличия ИБС или других заболеваний сердца, протекающих с болевым синдромом, поэтому во всех случаях следует проводить углубленное обследование больных, направленное в первую очередь на выявление ИБС, а затем на установление других возможных причин болевого синдрома, включая поражение пищевода. Необходимо помнить об атипичных формах стенокардии и начала инфаркта миокарда, когда отсутствует типичная локализация и иррадиация боли. В первую очередь это касается абдоминального варианта инфаркта миокарда, разновидностью которого является пищеводная форма. Пищеводная форма стенокардии и инфаркта миокарда может протекать в нескольких клинических вариантах. При первом варианте начальным клиническим проявлением является ощущение боли в верхней части пищевода, которую больные связывают с травматизацией пищевода во время еды. При втором варианте больные, обычно пожилого возраста, утверждают, будто «что-то застряло в пищеводе и не проходит». При третьем варианте больные описывают свою боль как ощущение жжения или изжоги, появляющееся вначале в подложечной области, что нередко связывают с заболеванием желудка [5].

Более чем у половины больных, генез болей в грудной клетке у которых был длительно неясен, при проведении обследования обнаруживают ГЭР. В остальных случаях причинами боли являются нарушения двигательной функции пищевода, патология грудной стенки и позвоночника,

рефлекторные влияния со стороны органов брюшной полости (холецистит, желчнокаменная болезнь, панкреатит, язвенная болезнь), синдром Tietze [22].

Дифференциальная диагностика кардиалгии при ГЭРБ и ИБС чрезвычайно сложна из-за однотипной локализации и иррадиации боли. В исследовании G. Vantrappen и соавт. обнаружено, что описание болевого приступа больными с уже установленным поражением пищевода и при исключении заболевания сердца точно соответствует клинике стенокардии, включая связь болевых ощущений с физической нагрузкой [31]. Дополнительные трудности обуславливают «ишемические» изменения на ЭКГ в виде субдепрессии сегмента ST и инверсии зубца T, отмечаемые у части больных ИБС и ГЭРБ. Существенное значение в дифференциальной диагностике ГЭРБ и ИБС принадлежит тщательному сбору и детализации жалоб, внимательному изучению анамнеза заболевания. Следует также учитывать возможность сочетания ГЭРБ и ИБС, особенно у женщин с сопутствующим ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом второго типа [7, 18]. При проведении дифференциальной диагностики загрудинной боли (табл. 1) необходимо обязательно выяснять ее связь с приемом пищи и глотанием, характером (острая, грубая, холодная, горячая, плотная, жидкая пища) и объемом пищи, положением больного во время появления или усиления боли, а также факторы, способствующие повышению внутрибрюшного давления. Следует учитывать возможность появления пищеводных болей на фоне физической нагрузки, их сходство с коронарными болями, а также положительный в ряде случаев эффект от приема нитроглицерина. Не обладает абсолютной надежностью и критерий эффективности антацидных препаратов, поскольку спонтанное исчезновение коронарной боли может просто совпадать по времени с приемом антацидов [18].

Существуют тем не менее данные, помогающие врачу разграничить с определенной долей вероятности эти патологические процессы [5]. Так, боль за грудиной, обусловленная патологией пищевода, возникает во время приема пищи, в то время как при стенокардии — после еды, особенно обильной. При патологии пищевода боль связана с актом глотания и локализуется чаще в нижней трети грудины (а не слева от нее) за очевидным отрывком. Чувство жжения за грудиной одинаково характерно для ИБС и болезней пищевода. При коронарной недостаточности чувство жжения локализуется обычно выше (за рукояткой грудины), чем, например, при рефлюкс-эзофагите, и чаще слева. Оно нередко сопровождается страхом смерти и появляется после физического и психоэмоционального напряжения. Наиболее характерными особенностями боли при патологии пищевода являются связь с приемом пищи, дисфагия и особенности иррадиации. Считается даже, что иррадиация боли имеет большую диагностическую значимость, чем ее локализация. Так, например, при поражении нижней части пищевода и кардии боль от эпигастральной области иррадирует вверх или в область сердца. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы боль напоминает приступ стено-

Таблица 1
Дифференциальная диагностика стенокардии и эзофагеальных болей
(по V. Goulston, 1981 с добавлениями)

Дифференциальные признаки	Стенокардия	Эзофагеальная боль
Локализация	За грудиной	За грудиной
Иррадиация	В область левого плеча, предплечья, лопатки, шеи	Может быть такая же
Характер	Сжатие, давление, тяжесть	Жжение, чувство полноты, растяжение
Влияние ходьбы	Да	Нет
Влияние изменения положения тела	Нет	Да
Влияние приема пищи	Нет	Да
Влияние щелочных и кислых растворов	Нет	Да
Дисфагия	Нет	Да
Одышка	Да	Нет
Влияние нитратов	Да	Иногда
Влияние β-адреноблокаторов	Положительное	Могут усиливать боль
Изменения на ЭКГ	Чаше да	Чаше нет
Тест с ИПП	Отрицательный	Положительный
Тест с антацидом или алгинатом	Отрицательный	Положительный
Холинергический тест	Отрицательный	Положительный
Эргометриновый тест	Положительный	Отрицательный

кардии, однако отмечается связь ее появления с положением тела, приемом пищи и напряжением. Для эзофагита характерна иррадиация боли в межлопаточную область. Чувство жжения наблюдается при раздражении слизистой оболочки пищевода, а сжимающие боли — при кардиоспазме.

Патология пищевода при ИБС проявляется множественностью симптоматики, не типичной для изолированного поражения пищевода. Эзофагеальная патология в этих условиях отличается длительным латентным течением даже при выраженных функционально-морфологических изменениях пищевода. В этом случае клиническая симптоматика отличается слабой выраженностью, атипичностью болевого синдрома, частым развитием эрозий и связью с течением ИБС. Особенно сложными для диагностики являются случаи развития или усугубления коронарной патологии по типу висцеро-висцерального рефлекса у больных с заболеваниями пищевода. Они могут протекать в рамках изначальной сочетанности этих патологических состояний, а также в виде скрытого течения коронарной недостаточности под «пищеводной» маской.

Клинический пример

Больной К., 54 лет, поступил в стационар с жалобами на интенсивные приступообразные боли в эпигастриальной области, возникшие в положении лежа после обильной еды, и изжогу. Боли сопровождалась нарушением сердечного ритма по типу пароксизма мерцательной аритмии и экстрасистолии. Для купирования боли и аритмии больным самостоятельно

на догоспитальном этапе использовались спазмолитики, сублингвальный нитроглицерин и анаприлин. Из анамнеза выяснено, что больной длительное время страдает артериальной гипертензией (на момент поступления АД 130 / 85 мм рт. ст., что соответствует рабочему АД), имеется избыточная масса тела. Несколько лет назад у больного были диагностированы ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит I степени), эрозивный гастродуоденит, хронический холецистит. Отмечались несколько эпизодов нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия), связанных с диетическими погрешностями. Во всех случаях приступы удавалось купировать β-адреноблокаторами. Последнее время больной постоянно принимал атенолол 50 мг в сутки. На ЭКГ, сделанной при поступлении больного в стационар, по сравнению с ЭКГ месячной давности отмечалась горизонтальная депрессия сегмента ST, инверсия зубца T в III и aVF-отведениях, а на следующие сутки, когда болевой синдром был купирован, появился патологический зубец Q в этих же отведениях. Динамическое наблюдение за ЭКГ и эхокардиоскопия (наличие очаговой гипокинезии, ранее отсутствующей) позволили выставить диагноз «нижний инфаркт миокарда с зубцом Q, осложненный пароксизмом мерцательной аритмии с артериальной гипертензией I степени III стадии. ГЭРБ, гастродуоденит и холецистит определены как сопутствующая патология, хотя их клинические проявления явно доминировали и, вполне вероятно, спровоцировали развитие острой коронарной патологии.

Таблица 2
Возрастно-половая характеристика респондентов эпидемиологического исследования распространённости ГЭРБ в г. Саранске

Возрастные группы респондентов	Всего		Мужчины		Женщины	
	N	Процент	N	Процент	N	Процент
17–19 лет	293	20,9	82	17,2	211	22,9
20–29 лет	466	33,4	161	33,7	305	33,1
30–39 лет	136	9,7	44	9,2	92	9,9
40–49 лет	251	17,9	91	19,0	160	17,4
50–59 лет	178	12,7	66	13,8	112	12,1
60 лет и старше	76	5,4	34	7,1	42	4,6
Всего	1400	100	478	100	922	100

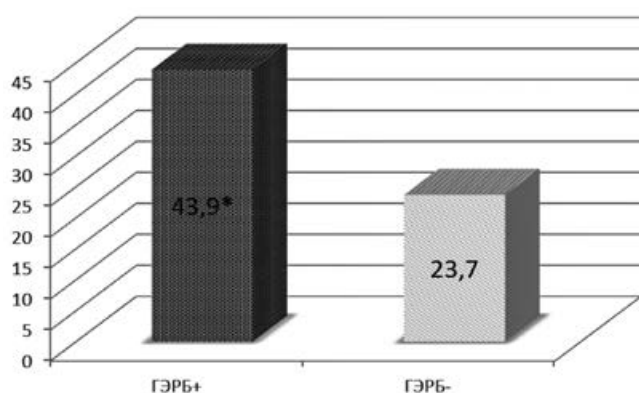


Рисунок 1. Распространенность боли за грудиной у респондентов в зависимости от наличия признаков ГЭРБ (%). Примечание: * — $p < 0,05$.

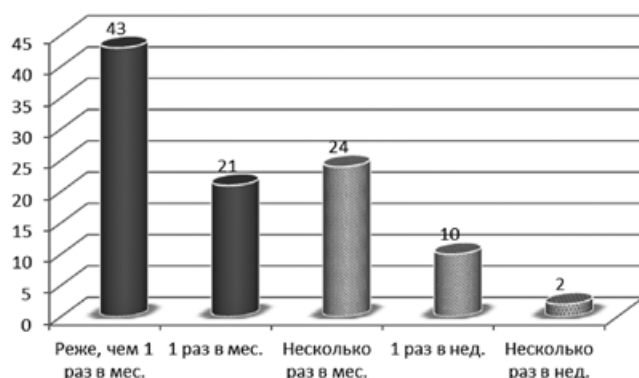


Рисунок 2. Частота боли в груди у респондентов исследования МЭГРЕ (N = 360).

С целью подтверждения диагноза ГЭРБ может быть использован так называемый пробный тест с ингибитором протонной помпы (ИПП), считающийся довольно чувствительным и специфичным [16]. Тест считается положительным, если в ходе двухнедельного курса лечения омепразолом отмечается постепенное и стойкое исчезновение изжоги и рефлюксной боли. Более быстрый ответ может быть получен с помощью рабепразола.

Несмотря на частое сочетание пищеводных и кардиальных болей, их причинно-следственные связи изучены

недостаточно [1, 7, 8, 14, 17]. Это обусловлено неоднозначностью представлений о диагностических критериях загрудинных болей, а также частыми ситуациями, когда у больного имеет место сочетание ГЭРБ и ИБС [7, 11]. Настоящее исследование проведено в рамках многоцентрового исследования эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ) [3] и посвящено изучению кардиальных проявлений ГЭРБ в Саранске. В соответствии с протоколом исследования с помощью переведенной на русский язык и культурально адаптированной анкеты клиники Мэйо были опрошены 1400 жителей Саранска в возрасте от 17 до 75 лет (средний возраст $35,3 \pm 13,2$ года), в том числе 478 мужчин (средний возраст $34,8 \pm 13,8$ года) и 922 женщины (средний возраст $32,5 \pm 12,8$ года). Распределение респондентов по полу и возрасту представлено в табл. 2. Диагноз ГЭРБ устанавливали, руководствуясь Монреальским консенсусом (2006) на основании симптомов рефлюкса (изжога, отрыжка, боль в эпигастральной области) с учетом частоты и длительности возникновения эпизодов изжоги без применения дополнительных методов обследования.

Анализ полученных данных показал, что изжогу с разной частотой и интенсивностью испытывали 49,6 % респондентов. Диагностически значимые признаки ГЭРБ (изжога и [или] регургитация с частотой один раз в неделю и более в течение последних 12 месяцев) выявлены у 139 (9,9%) опрошенных. Загрудинные боли с различной частотой и интенсивностью встречались у 360 (25,7%) респондентов в возрасте от 18 до лет 85 (средний возраст $38,8 \pm 15,0$ года), из них частое появление болей за грудиной (один раз в неделю и чаще) наблюдалось у 64 (17,8%) респондентов, редкое — у 296 (82,2%) респондентов. Сочетание частых изжоги и (или) регургитации и болей за грудиной выявлено у 61 (16,9%) респондента. Распространенность загрудинной боли была достоверно выше среди опрошенных, имеющих признаки ГЭРБ (рис. 1).

Согласно результатам опроса частота возникновения боли за грудиной у респондентов была различной. В большинстве случаев боль за грудиной возникала редко:

у 132 (36,73 %) человек реже, чем один раз в месяц, у 63 (17,5 %) — один раз в месяц и у 73 (20,3 %) — несколько раз в месяц. Значительно реже отмечалось частое появление боли за грудиной: у 32 (8,9 %) респондентов — один раз в неделю, у 6 (1,7 %) респондентов — несколько раз в неделю (рис. 2).

Степень выраженности болевого синдрома в ходе исследования оценивалась следующим образом: слегка — не обращали внимание, если не напомнят; средне — беспокоит, но не мешает в повседневной жизни; сильно — иногда мешает в повседневной жизни; очень сильно — часто мешает в повседневной жизни. Более чем в половине случаев — 54,2 % (195 человек) — загрудинная боль была средней интенсивности. Сильно и очень сильно болевые ощущения за грудиной беспокоили 73 (20,3 %) и очень сильно — 11 (3,0 %) респондентов соответственно.

Наличие частой изжоги и (или) регургитации оказывало влияние на появление боли за грудиной сильной интенсивности (рис. 3). Боли за грудиной наибольшей интенсивности в равной степени беспокоили респондентов как с признаками ГЭРБ (3,3 %), так и без таковых (3,0 %). Достоверных различий в возникновении данного симптома иной интенсивности в зависимости от признаков ГЭРБ также не наблюдалось.

У 162 (45,0 %) опрошенных появление загрудинных болей не зависело от времени суток (рис. 4). Утром они возникали у 16 (4,4 %), днем — у 104 (28,9 %), вечером — у 61 (16,9 %) и ночью — у 17 (4,7 %) опрошенных. У респондентов, имеющих признаки ГЭРБ, боль за грудиной достоверно чаще возникала вечером и ночью, а также не имела зависимости от времени суток.

Возникновение боли за грудиной в ночное и вечернее время у респондентов с частой изжогой и (или) регургитацией может быть обусловлено большей вероятностью возникновения патологических ГЭР, так как в это время суток большинство респондентов находились в горизонтальном положении. По данным литературы, патофизиология «ночной ГЭРБ» отличается от «дневной» формы этого заболевания. Время контакта кислоты в пищеводе ночью существенно выше у этих больных, чем в дневное время [24, 28]. Во время сна эпизоды рефлюкса развиваются реже, чем в дневной период времени, но они более продолжительны, чем в период бодрствования [27]. Установлено, что у пациентов с преобладанием рефлюксов в горизонтальном положении тела более часто развивается эзофагит, чем у больных с рефлюксами, развивающимися только в вертикальном положении [24, 27]. Причина длительной экспозиции кислоты в пищеводе у больных ГЭРБ в ночное время напрямую связана с удлинением пищевого клиренса во время сна в сравнении с периодом бодрствования [24, 28]. Нарушение клиренса, увеличение времени контакта агрессивного содержимого со слизистой пищевода способствуют более тяжелому течению ГЭРБ, увеличивают риск развития эзофагита, стриктур, язв и пищевода Барретта [10].

Важным представлялось изучение условий, провоцирующих появление загрудинных болей. Известно, что

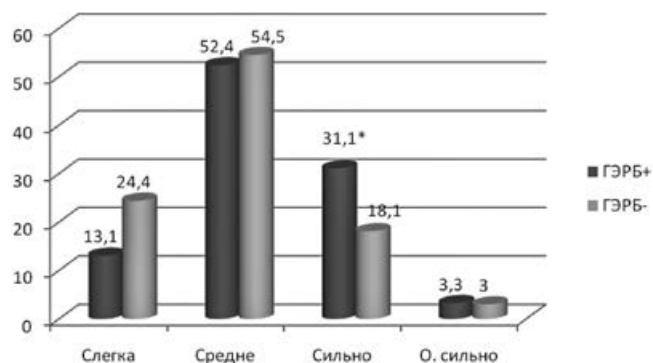


Рисунок 3. Зависимость интенсивности кардиальных проявлений от наличия признаков ГЭРБ у респондентов. Примечание: * — $p < 0,05$.

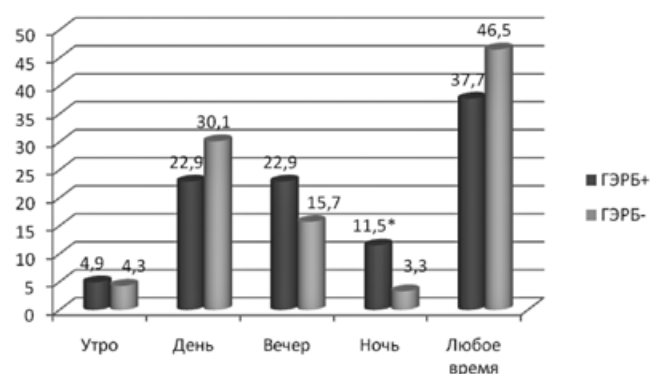


Рисунок 4. Зависимость времени возникновения боли за грудиной от наличия признаков ГЭРБ. Примечание: * — $p < 0,05$.

боли при ИБС провоцируются физической нагрузкой, а при ГЭРБ, напротив, симптоматика усугубляется в горизонтальном положении, а также после приема пищи. Тяжесть повреждений слизистой оболочки пищевода при воздействии кислоты определяется ее экспозицией. У больных с более тяжелым течением заболевания чаще отмечаются кислотные ГЭР в положении лежа или в обеих позициях (в вертикальном и горизонтальном положении тела), в то время как при менее тяжелых формах ГЭРБ чаще развиваются постпрандиальные рефлюксы или рефлюксы в вертикальном положении тела [20]. Риск развития эзофагита, а также развитие стриктур, эрозий, язв и пищевода Барретта прогрессивно увеличивается от постпрандиальных рефлюксов до рефлюксов в вертикальном положении и далее рефлюксов в горизонтальном положении и бипозициональных рефлюксов [20]. В свою очередь, ГЭР в обоих положениях тела более свойственны больным со структурными дефектами НПС. Имеется мнение, что в начальном периоде развития ГЭРБ у пациентов с постпрандиальными рефлюксами или рефлюксами в вертикальном положении тела НПС является интактным, а рефлюксные эпизоды случаются при увеличении числа спонтанных расслаблений сфинктера. По мере продолжительности заболевания развиваются структурные изменения НПС, приводящие к несостоятельности пищеводно-желудочного барьера, увеличению времени клиренса и повреждениям пищевода; у этих больных чаще отмечаются рефлюксы в положении лежа или в обеих позициях тела [20].

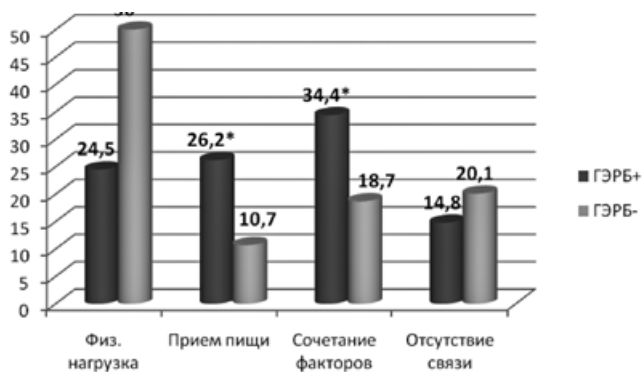


Рисунок 5. Причинная зависимость условий возникновения боли за грудиной у респондентов с ГЭРБ (%).

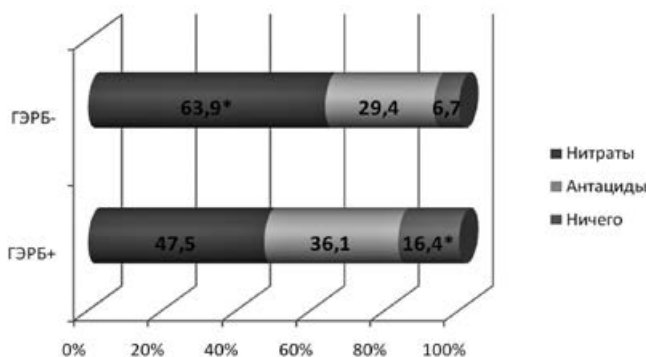


Рисунок 6. Купирование боли за грудиной в зависимости от наличия у респондентов признаков ГЭРБ (%).

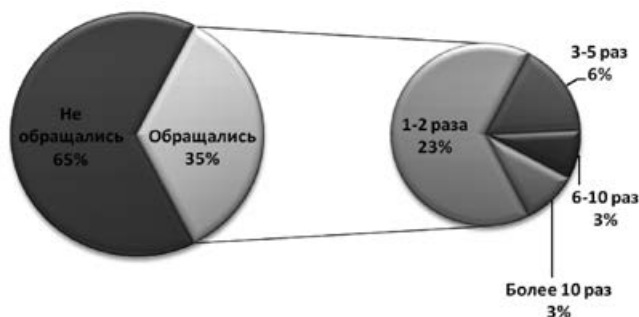


Рисунок 7. Частота обращений респондентов к врачу по поводу боли за грудиной (%).

Собственные данные свидетельствуют о том, что у 166 (46,1 %) респондентов возникновению боли за грудиной предшествовала физическая нагрузка, 48 (13,3 %) человек возникновение симптома связывали с приемом пищи или изменением положения тела (горизонтальное, наклоны вперед). У 77 (21,4 %) опрошенных боли за грудиной возникали как при физической нагрузке, так и после приема пищи или изменении положения тела. У 69 (19,2 %) человек, имеющих данный симптом, связь возникновения боли за грудиной с названными факторами отсутствовала. Вместе с тем имела четкая связь условий возникновения боли за грудиной от наличия у респондентов типичных симптомов ГЭРБ. Респонденты, имеющие за грудиные боли и не имеющие

симптомов, характерных для ГЭРБ, их появление чаще связывали с физической нагрузкой. Достоверно чаще у опрошенных, имеющих признаки ГЭРБ, боли за грудиной возникали после приема пищи и (или) изменения положения тела, а также при сочетании факторов: приема пищи и (или) изменения положения и физической нагрузки (рис. 5). С одной стороны, такое сочетание условий возникновения симптома значительно затрудняет дифференциальную диагностику боли за грудиной кардиального и пищеводного происхождения, с другой стороны, может указывать на сочетание двух заболеваний у одного больного.

Для купирования за грудиных болей нитраты применяли 215 (59,7 %) человек, антациды — 115 (31,9 %), и не применяли указанные группы препаратов 30 (8,4 %) человек. Выявлено, что респонденты, имеющие только боли за грудиной, для их купирования достоверно чаще применяли нитраты (63,9 %) по сравнению с респондентами, имеющими и за грудиные боли, и частую изжогу, и (или) регургитацию (рис. 6). Последние с этой целью использовали нитраты (в 47,5 % случаев), антациды (в 36,1 % случаев) либо игнорировали прием лекарственных средств (16,4 %). Этот факт еще раз подчеркивает трудность дифференциальной диагностики кардиальных проявлений ГЭРБ и ИБС.

Обращала на себя внимание низкая обращаемость к врачу респондентов, имеющих боли за грудиной: 65 % опрошенных не обращались к врачу по поводу данного симптома. Из 35 % респондентов, обратившихся к врачу по поводу за грудиных болей, в течение года сделали это 1–2 раза — 65,1 %, 5–6 раз — 16,7 %, 6–10 раз — 8,7 %, более 10 раз — 9,5 % (рис. 7). Несколько чаще к врачу по поводу за грудиных болей обращались респонденты с признаками ГЭРБ, чем без таковых (42,6 и 32,4 % соответственно). Достоверных различий по частоте обращения у респондентов в зависимости от наличия и отсутствия признаков ГЭРБ не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование показало, что кардиальные проявления ГЭРБ у жителей Саранска в виде за грудиной боли различной интенсивности и частоты встречаются в 25,7 % случаев, причем достоверно чаще у респондентов с признаками ГЭРБ (43,9 %). У 23,3 % респондентов, испытывающих боли за грудиной, было значительно снижено качество жизни: симптомы ГЭРБ часто мешали им в повседневной жизни. Сочетание типичных симптомов и кардиальных проявлений ГЭРБ еще в большей степени снижало качество жизни респондентов (34,4 %).

46,1 % респондентов появление за грудиных болей связывали с физической нагрузкой, что позволяло расценить эти боли как коронарную патологию. В остальных случаях появление боли могло быть обусловлено кардиальными проявлениями ГЭРБ или сочетанием патологии пищевода и сердца: 13,3 % опрошенных появление симптома связывали с приемом пищи или изменением положения тела, 21,4 % — как с физической нагрузкой, так и приемом пищи. В то же время 19,2 % респондентов не отмечали связи появления боли за гру-

диной с названными факторами. Эта группа пациентов нуждалась в дополнительном обследовании, позволяющем выявить патологические изменения как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны органов пищеварения.

Полученные данные свидетельствуют о большой распространенности кардиальных проявлений ГЭРБ среди жителей Саранска, а выявленные особенности клиники — о сложности дифференциальной диагностики болей пищевода и кардиального генеза. В этой связи представляется целесообразным проводить тщательное обследование пациентов, имеющих загрудинные боли с использованием не только методов изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и методов, позволяющих выявить наличие патологических ГЭР, оценить состояние моторики и слизистой оболочки пищевода, а также тонуса НПС.

Список литературы

- Васильев Ю. В. Боль за грудиной: дифференциальная диагностика и лечение // *Consilium medicum*.— 2002; 3: 3–5.
- Васильев Ю. В. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Consilium medicum*.— 2002.— № 1.— С. 5–9.
- Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*.— 2011.— № 1.— С. 45–50.
- Гриневич В. Б., Саблин О. А., Богданов И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: учебное пособие. СПб. 2001.— 29с.
- Еремина Е. Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения. Германия. Lambert Academic Publishing. 2012.— 260 с.
- Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Рябова Е. А. Вариабельность сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Медицинский альманах*.— 2013.— № 1.— С. 37–40.
- Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Рябова Е. А. Распространенность и особенности сочетанного течения ГЭРБ и ИБС // *Медицинский альманах*.— 2011.— № 2.— С. 103–106.
- Зверева С. И., Еремина Е. Ю. Распространенность и особенности кардиальных проявлений ГЭРБ // *Известия высших учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. науки*.— 2011.— № 1. Т. 17.— С. 80–90.
- Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. 2000.— 184 с.
- Ковалева Н. А., Малахова Т. В., Алферов В. В. и др. Клинико-патогенетическая характеристика экстрапищеводных проявлений ГЭРБ, развивающихся во время сна. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск.— 2005.— С. 27–30.
- Козлова И. В., Логинов С. В., Шварц Ю. Г. Особенности клинического течения и некоторые электрофизиологические характеристики миокарда у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*.— 2003.— № 2.— С. 37–39.
- Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*.— 2010.— № 6.— С. 70–76.
- Логинов С. В., Козлова И. В., Шварц Ю. Г. Показатели реполяризации миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский кардиологический журнал*.— 2003.— № 5.— С. 33–35.
- Пасечников В. Д., Ивахненко О. И., Слинко Е. Н., Ковалева Н. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями / *Материалы Восьмой Российской гастроэнтерологической недели* // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 2002.— № 17 (12).— С. 10.
- Погромов А. П., Шишов А. Ю., Стремоухов А. А. Результаты одно-временного pH- и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией // *Клиническая медицина*.— 2001.— № 1.— С. 5–7.
- Рысс Е. С. Некоторые актуальные проблемы функциональной патологии пищевода // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*.— 2002.— № 1.— С. 6–9.
- Сторонова О. А., Трухманов А. С., Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 2002.— № 1.— С. 68–72.
- Таранченко Ю. В., Звенигородская Л. А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // *Consilium Medicum*.— 2002.— № 2.— С. 3–4.
- Фролькис А. В. Современные подходы к терапии рефлюксной болезни пищевода // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*.— 1996.— № 4.— С. 18–22.
- Campos G. M. et al. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease // *Arch. Surg.*— 1999.— V. 134.— P. 882–887.
- Cannon R. O., Cattau E. L., Yakshe P. N. et al. Coronary flow reverse, esophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries // *Am. J. Med.*— 1990.— V. 88.— P. 217–222.
- Castell D. O. Chest pain of undetermined etiology. Proceedings of a symposium // *Am. J. Med.*— 1992.— V. 92: 5A.
- Chambers J., Bass C. Chest pain and normal coronary anatomy: A review of natural history and possible etiologic factors // *Progr. Cardiovasc. Dis.*— 1990.— V. 33.— P. 161–184.
- DeMeester T. R. et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease // *Ann. Surg.*— 1976.— V. 184.— P. 459–470.
- MacKenzie J., Belch J., Land D., et al. Oesophageal ishaemia in motility disorders associated with chest pain // *Lancet*.— 1988.— V. 1.— P. 592–597.
- Newson E. G., Sinclair J. W., Dalton C et al. Twenty-four-hour esophageal pH-monitoring: the most useful test for evaluation non-cardiac test pain // *Am. J. Med.*— 1997.— V. 90 (5).— P. 576–583.
- Orr W. C., Allen M. L., Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage // *Am. J. Gastroenterol.*— 1994.— V. 89.— P. 509–512.
- Orr W. C., Robinson M. G., Johnson L. F. Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1981.— V. 26.— P. 423–427.
- Richter J. E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility // *Clinical perspectives in Gastroenterology*.— 1996.— V34.— P. 7–10.
- Richter J., Barish C. F., Castell D. O. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain // *Gastroenterology*.— 1986.— V. 91.— P. 845–852.
- Vantrappen G., Janssens J., Ghillebert G. The irritable oesophagus — a frequent cause of anginalike pain // *Lancet*.— 1987.— V. 4.— P. 1232–1234.





А. Б. Кривошеев



М. А. Кондратова



Л. А. Хван



И. А. Кривошеева



Н. В. Кузьминых

Цирроз печени и генерализованная аргирия (обзор литературы и анализ собственного наблюдения)

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

М. А. Кондратова, аспирант кафедры факультетской терапии¹

Л. А. Хван, врач высшей категории, зав. отделением гастроэнтерологии²

И. А. Кривошеева, к.м.н., врач высшей категории, зав. отделением эндокринологии²

Н. В. Кузьминых, врач высшей категории отделения лучевой диагностики³

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

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

³ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Liver cirrhosis and generalized argyria (review of literature and analysis of own observation)

A. B. Krivosheev, M. A. Kondratova, L. A. Khvan, N. V. Kuzminykh

Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No 1, City Infectious Clinical Hospital No. 1; Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель. Обзор литературы по проблеме аргирии и представление собственного наблюдения. **Материалы и методы.** Описание клинического случая больного с генерализованной аргирией, обусловленной многолетним приемом препарата «Арговит-С», в котором содержание серебра составляет 0,75–0,85 мг/мл. **Результаты.** Анализируются данные физикального, лабораторного и инструментального обследования пациента с генерализованной аргирией. Диагноз аргирии подтверждается анамнестическими данными и гистологическим исследованием. **Выводы.** Аргирия — это серьезный фактор риска для манифестации и прогрессирования заболеваний органов пищеварения, что требует обязательного комплексного обследования таких больных.

Ключевые слова: генерализованная аргирия, препараты содержащие серебро, цирроз печени, коморбидная патология внутренних органов, физикальное обследование, гистологическое обследование.

Summary

Goal. A review of the literature on the problem of argyria and the presentation of its own observation. **Materials and methods.** Description of the clinical case of a patient with generalized argyria caused by long-term use of the drug Argovit-S, in which the silver content is 0.75–0.85 mg/ml. **Results.** The data of a physical, laboratory and instrumental examination of a patient with generalized argyria are analyzed. The diagnosis of argyria is confirmed by anamnestic data and histological examination. **Conclusions.** Argyria is a serious risk factor for the manifestation and progression of diseases of the digestive organs, which requires mandatory comprehensive examination of such patients.

Key words: generalized argyria, preparations containing silver, cirrhosis of the liver, comorbid pathology of internal organs, physical examination, histological examination.

Цирроз печени (ЦП) — хроническое диффузное заболевание, заключающееся в структурной перестройке паренхимы печени в виде образования узлов и фиброза, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов, появления шунтов между портальной и центральными венами в обход гепатоцитов с развитием портальной гипертензии и нарастающей печеночной недостаточности [1]. В структуре хронических диффузных заболеваний печени почти в 70% случаев ЦП является следствием хронической алкогольной интоксикации или ранее перенесенной гепатотропной вирусной

инфекции, обусловленной вирусами гепатита В или С [2, 3, 4, 5]. Нередко эти этиологические причины имеют сочетанное влияние [6]. ЦП может формироваться у лиц любого возраста, несколько чаще у мужчин и преимущественно в возрасте от 40 до 65 лет [7, 8]. Несколько реже причинами ЦП могут быть аутоиммунные и наследственные заболевания, такие как аутоиммунный гепатит, идиопатический гемохроматоз, болезнь Коновалова-Вильсона, недостаточность α -1-антитрипсина, манифестные нарушения порфиринового обмена и др. [9, 10, 11]. В настоящее время дока-

зано, что частой причиной ЦП может быть неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [12, 13, 14]. НАЖБП в современных условиях оценивается как одно из наиболее распространенных в экономически развитых и развивающихся странах хронических заболеваний печени [15, 16]. Основными патофизиологическими факторами, которые способствуют развитию НАЖБП, являются инсулинорезистентность и дислипидемия [17]. Формированию стеатоза печени могут способствовать и другие триггерные факторы. В частности, сообщается, что жировая инфильтрация печени может возникать на фоне избыточного поступления в организм серебра. Обычно это происходит при длительном, неконтролируемом приеме препаратов серебра [18, 19]. Системное отложение серебра в различных тканях и органах известно как аргириоз или аргирия [20, 21]. В отечественной литературе имеются единичные сообщения об этом заболевании [22, 23, 24]. Ввиду редкости данной патологии приводим собственное наблюдение.

Больной К., 61 год, обратился к участковому терапевту с жалобами на боли в правом подреберье, иррадирующие в поясничную область, немотивированную слабость в течение дня, плохой сон. При физикальном осмотре обнаружена иктеричность склер. Установлено, что в течение нескольких дней моча приобрела темный цвет, а кал стал светлым. С подозрением на острую гепатотропную вирусную инфекцию пациент направлен в инфекционную больницу. Диагноз острого вирусного гепатита был исключен, и больной направлен на лечение в гастроэнтерологическое отделение.

При поступлении в клинику состояние средней степени тяжести. Физикальное обследование: телосложение правильное, рост 176 см, вес 72 кг, ИМТ 23,2 кг/м². Кожа лица и шеи имеет диффузно пепельно-голубоватое окрашивание. Характерно, что окраска губ сливается с цветом кожи лица (рис. 1). Окраска кожного покрова закрытых участков тела (грудная клетка, спина, боковые поверхности тела, ягодицы, верхние



Рисунок 1. Кожа лица, шеи имеет необычную пепельно-грифельную окраску с голубоватым оттенком. Цвет губ сливается с цветом кожи.



Рисунок 2. Голубоватое окрашивание ногтевых пластинок кистей рук.

и нижние конечности) — телесного цвета. Видимые слизистые темного цвета, склеры инъецированы сосудистой сетью, иктеричны. Отмечается голубоватая окраска ногтевых пластинок кистевых фаланг на обеих руках (рис. 2). Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания, аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Перкуторно по все полям легочный звук. Частота дыханий 19 раз в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Патологические тоны и шумы не выслушиваются. АД 130 / 80 мм рт. ст. Частота пульса 78 ударов в минуту. Периферических отеков нет. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, перистальтика активная. При пальпации умеренная болезненность в эпигастальной области и правом подреберье. Печень выступает из под края реберной дуги на 2 см, поверхность ровная, кон-

систенция плотная, нижний край закруглен. Размеры по Курлову 15 × 10 × 8 см, селезенка не увеличена. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Физиологические отправления в норме. Моча темноватого цвета, кал оформленный, окрашен.

При изучении анамнеза установлено, что в 1985 году был эпизод желтухи. Аналогичная симптоматика наблюдалась еще у нескольких сослуживцев. С 1990 года в качестве пищевой добавки стал самостоятельно принимать препарат «Арговит-С», в котором содержание серебра составляет 0,75–0,85 мг/мл, а в одной капле содержится 0,03 мг серебра. Пищевую добавку принимал до 2015 года по 2–3 капли раствора два раза в день курсами по 4–6 недель 2–3 раза в год. Прекратил прием по финансовым причинам. Пациент ретроспективно отметил, что изменение цвета кожи лица стал отмечать с 1992–1993 года (примерно через два года с момента начала приема препарата). Интенсивность гиперпигментации постепенно нарастала, но данный косметический дефект больного психологически не травмировал. Последние два года стали периодически беспокоить боли в правом подреберье, иногда принимающие опоясывающий характер. Профессиональный анамнез: имел длительный контакт с горючесмазочными веществами и ракетным топливом (во время службы в Вооруженных Силах). В настоящее время алкоголем не злоупотребляет, не курит последние 10 лет (однако расчетный индекс курения составил 25,5 пачко-лет).

Результаты обследования. Общий анализ крови и мочи в пределах нормы. Копрограмма: нейтральный жир и непереваренные мышечные волокна в большом количестве. Биохимия крови: АлАТ 0,21 мкмоль/л (норма 0,16–0,40 мкмоль/л), АсАТ 0,17 мкмоль/л (норма 0,16–0,35 мкмоль/л), билирубин общий 31,4 мкмоль/л (норма 5,0–21,0 мкмоль/л), билирубин прямой 4,4 мкмоль/л (норма 0,0–5,1 мкмоль/л), мочевины 5,8 ммоль/л (норма 1,7–8,3 ммоль/л), креатинин 101,2 мкмоль/л (норма 44,0–115,0 мкмоль/л), общий белок 64,1* г/л*

(норма 65,0–85,0 г/л), сахар крови 6,3* ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), HbA_{1c} 5,7 %, щелочная фосфатаза 53,4 U/L (норма 30,0–120,0 U/L), альбумин 32,1* г/л (норма 35,0–52,0 г/л), амилаза 44,5 U/L (норма 0,0–95,0 U/L), гаммаглутамилтранспептидаза 18,7 U/L (норма 1,6–55,0 U/L), лактатдегидрогеназа 250,9 U/L (норма 195,0–450,0 U/L), С-реактивный белок 0,71 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л), мочевая кислота 289,9 мкмоль/л (норма 142,0–416,0 мкмоль/л), общий холестерин 6,7* ммоль/л (норма 3,3–5,2 ммоль/л), триглицериды 1,82* ммоль/л (норма 0,50–1,70 ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности 1,16* ммоль/л (норма более 1,20 ммоль/л), протромбиновое время 16,0* с (норма 11,2 с), протромбиновый индекс 70,0%* (норма 90,0–105,0 %), фибриноген 1,0 г/л* (норма 1,7–3,0 г/л), АПТВ 35,6 с* (норма 23,0–34,0 с). Скрининговые маркеры гепатита В и С (HBsAg и AT-HCV) отрицательные.

Инструментальное обследование. Рентген грудной клетки: грудная клетка правильной формы, легочные поля прозрачны, инфильтративных и очаговых изменений нет, корни тяжисты, синусы свободны. ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 80 ударов в минуту, нагрузка на правые отделы сердца. Возрастные изменения. Эзофагогастродуоденоскопия: пищевод проходим, вены нижней трети пищевода расширены до 0,3 см, частично спадаются при подаче воздуха, розетка кардии не смыкается, в просвете желудка некоторое количество мутной жидкости, складки желудка расправляются при инсуффляции воздуха, слизистая диффузно гиперемирована, отечна в теле желудка по малой кривизне ближе к антральному отделу плоские эрозии под фибрином, привратник функционирует. Луковица, двенадцатиперстной кишка обычной формы, не деформированы, слизистая отечная.

Заключение. Варикозное расширение вен пищевода I степени, эрозивный гастрит, недостаточность кардии, поверхностный дуоденит.



Рисунок 3. Ультрасонография. Гепатомегалия. Размер правой доли 146 мм.



Рисунок 4. Ультрасонография. Признаки портальной гипертензии: диаметр v. porte 14,6 мм.



Рисунок 5. Ультрасонография. Признаки портальной гипертензии: диаметр v. lienalis 11,0 мм.

Ультрасонография органов брюшной полости: Печень увеличена: правая доля 171,0 мм (норма 81–106 мм), левая доля 46,0 мм (норма 56–82 мм) (рис. 3), эхоструктура печени диффузно гиперэхогенна, диаметр v. porte 14,6 мм (норма 9–13 мм) (рис. 4), v. lienalis 11,0 мм (норма 4,2–6,2 мм) (рис. 5). Желчный пузырь нормальных размеров (7,1 × 4,2 см), неполный перегиб в шейке, стенки тонкие (1–2 мм), эхоплотность не изменена, конкрементов нет. Внутривенные протоки не изменены. Поджелудочная железа: контуры ровные, размеры головки 2,8 см (норма до 2,6 см),

размер тела 2,3 см (норма до 2,1 см), хвостовая часть четко не лоцируется, эхоструктура умеренно гиперэхогенна. В правой почке одиночная киста диаметром 10,1 мм. Селезенка не увеличена, размеры 9 × 3,9 см, свободной жидкости в брюшной полости нет.

Заключение. Эхопризнаки портальной гипертензии, хронического панкреатита, жирового гепатоза, кисты правой почки. Компьютерная томография органов брюшной полости. **Заключение.** Гепатомегалия, портальная гипертензия, хронический панкреатит, киста и конкремент правой почки. При согласии больного под местной анестезией произведена биопсия кожи с наружной поверхности правого плеча. **Заключение патоморфолога:** эпидермис не изменен. В дерме в верхних ее слоях, вокруг потовых желез и волосяных фолликулов имеются мелкие, одинакового размера расположенные внеклеточно коричневые зерна. Последние особенно густо располагаются в области мембран потовых желез. Гистологическая картина соответствует аргиирии кожи.

С учетом клиники данных обследования выставлен **диагноз:** генерализованная аргиярия. Цирроз печени, криптогенный, класс А по Чайлд-Пью, компенсированный (4 балла), портальная гипертензия. Хронический панкреатит паренхиматозный, фаза обострения. Эрозивный гастрит, дуоденит.

Аргиярия вызывается длительным применением соединений, содержащих серебро: местно в качестве антибактериального средства ляписный карандаш [22], крем серебра сульфадиазина [25, 26]; внутривенно нитрат серебра в качестве склерозирующего вещества при варикозной болезни нижних конечностей [27] или внутрь в виде пищевых добавок [19]. Нередко пациенты начинают принимать препараты серебра самостоятельно без конкретных ре-

Примечание: * — показатели, значения которых выходят за рамки нормативного уровня.

комендаций [18]. Заболевание с одинаковой частотой встречается как у женщин, так и у мужчин и может манифестировать в любом возрасте. В. А. Bouts [28] наблюдал девочку 14 лет с генерализованной аргирией, подтвержденной гистологически, которая в течение трех лет принимала эндонозально противоаллергические капли неизвестного состава. Обычно аргирия диагностируется в возрасте 50–70 лет [22, 24, 29, 30]. Клинически аргирия характеризуется постепенным появлением пепельно-голубоватого окрашивания кожи открытых участков тела (лицо, шея) и ногтевых пластинок фаланг кистей рук [31, 32]. Период с момента начала приема препаратов серебра и до появления первых дерматологических изменений варьирует в среднем от 1 года до 5 лет [33, 34]. Аргирия — редкое заболевание. Термин *argyria* был впервые использован Fuchs в 1840 году. Первые клинические наблюдения о данном заболевании и гистологические исследования, подтверждающие диагноз, были опубликованы в 30–40-х годах прошлого столетия [35, 36]. В настоящее время аргирия диагностируется редко, что обусловлено ограниченным применением препаратов серебра в клинической практике, а также с усовершенствованием технологических процессов в фармакологическом производстве. Статистические данные о частоте регистрации данного заболевания неизвестны.

Представленное наблюдение предполагает обсудить ряд вопросов по проблеме аргирии.

Во-первых, диагноз аргирии обычно распознается по данным физикального обследования (общий осмотр пациента) и анамнестическими сведениями (длительный прием препаратов серебра). Вместе с тем диагноз аргирии нередко вызывает затруднения, что объясняется редкостью данной патологии и недостаточной осведомленностью о ней врачей общей практики. Поэтому гистологическое исследование является одним из кардинальных критериев в постановке диагноза.

Во-вторых, несмотря на усовершенствование технологических процессов в фармакологическом производстве, применение препаратов, содержащих серебро, в медицинской практике в настоящее время ограничено. Вместе с тем пациенты нередко начинают самостоятельно принимать препараты серебра без рекомендаций врача. В этом отношении наблюдаемый нами пациент не представляет исключения. Он длительно, на протяжении более 20 лет принимал препарат «Арговит», получив о нем информацию из рекламной продукции. Аналогичное наблюдение представили D. Brandt и соавт. [18], наблюдавшие пациента с генерализованной аргирией, принимавшего раствор коллоидного серебра кустарного приготовления.

В-третьих, у пациента наблюдалась коморбидная патология внутренних органов: хронический панкреатит, цирроз печени, эрозивный гастрит, мочекаменная болезнь. В этом отношении наиболее важное значение имеет цирроз печени. Его этиологическую причину на момент обследования больного установить не удалось, поэтому трактовали его как криптогенный. Клинических признаков алкогольной болезни печени, а также биохимических маркеров хронической этаноловой интоксикации не обнаружено. Вирусологическое обследование не выявило вирусной гепатотропной инфекции, а эпидемиологический анамнез свидетельствовал о, вероятно, перенесенном в прошлом вирусном гепатите А, который не вызывает хронических поражений печени. Вместе с тем констатация признаков портальной гипертензии (расширение диаметра портальной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода) свидетельствует о серьезных расстройствах функции печени. При этом как следствие нарушается дезинтоксикационная функция печени, что ведет к увеличению периода полувыведения лекарственных средств. Не исключено, что на этом фоне выведение «Арговита» тоже удлинялось, что могло способствовать накоплению и отложению серебра в тканях и органах.

Представленное наблюдение расширяет наше представление об аргирии в том плане, что данное заболевание может длительно протекать у пациентов, не вызывая при этом нарушения их качества жизни. Серебро может откладываться не только в коже, но и во внутренних органах. Особенно часто оно обнаруживается в интимах кровеносных сосудов и в соединительной ткани внутренних органов [37]. Имеются сведения, что избыточное накопление серебра в тканях и органах может способствовать формированию жировой инфильтрации печени, которая является морфологическим критерием неалкогольной жировой болезни печени [24]. Вместе с тем доказано, что при НАЖБП может индуцироваться активность процессов фиброгенеза и формироваться ЦП [10, 12, 38]. Мы также не исключаем вероятности того, что избыточное отложение серебра в паренхиме поджелудочной железы может вести к манифестации хронического панкреатита. С учетом высокого риска формирования синдрома гипергликемии у наблюдаемого пациента, выявленные нарушения углеводного обмена можно позиционировать как нарушенную гликемию натошак, которая, вероятно, обусловлена внутрисекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита. Поэтому мы считаем, что аргирия — это не только ятрогенная причина гиперпигментации кожи и косметический дефект. Аргирия — это серьезный фактор риска для манифестации и прогрессирования заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, что требует обязательного комплексного обследования таких больных.

Список литературы

1. Садовникова И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения. // РМЖ. — 2003. — том. 5 (Болезни органов пищеварения). № 2. — С. 38–42.
2. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. Руководство для врачей. / Под ред А. В. Калинина, А. И. Хазанова. М.: Миклош. 2007. — 602 с.
3. Хазанов А. И., Плюснин С. В., Васильев А. П., Павлов А. И., Пехташев С. Г., Скворцов С. В., Бобров А. Н., Онуфрие-

- вич А. Д. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — том. 17. — № 2. — С. 19–27.
4. Хазанов А. И., Плюшин С. В., Белякин С. А., Бобров А. Н., Павлов А. И. Алкогольная болезнь печени. М.: ООО ЛюксПринт. — 2008. — 318 с.
 5. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. — 2010. — 408 с.
 6. Кривошеев А. Б., Кондратова М. А., Кривошеева Т. А., Куприянова Л. Я., Хван Л. А. Состояние порфиринового обмена при циррозах печени. // Терапевтический архив. — 2013. — том. 85. — № 1. — С. 48–55.
 7. Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышев А. Л., Тарасов К. М., Неронов В. А. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. М.: Адамант. — 2011. — 712 с.
 8. Фролова А. А., Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Баркалова Л. В. Распространенность циррозов печени у гастроэнтерологических больных. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2013. — том. 23. — № 1. — Приложение № 40. — С. 81.
 9. Кривошеев А. Б. метаболизм порфиринов при циррозах печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 4. — С. 80–84.
 10. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. М.: ГЭОТАР-МЕДИА. — 2011. — 480 с.
 11. Кривошеев Б. Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена. М.: ИНФРА-М. — 2014. — 296 с.
 12. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Морозов Д. В., Кривошеева И. А., Гмыза О. А. Состояние порфиринового обмена при неалкогольном стеатогепатите. // Терапевтический архив. — 2008. — том. 80. — № 11. — С. 64–68.
 13. Caldwell S. H., Crespo D. M. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. // J. Hepatol. — 2004. — vol. 40. — № 1. — P. 578–584.
 14. Adams L. A., Sanderson S., Lindor K. D. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. // J. Hepatol. — 2005. — vol. 42. — N 1. — P. 132–138.
 15. McCullough A. J. The epidemiology and risk factors of NASH // In: «Fatty Liver Disease: NASH and related Disorders». G. C. Farrell, J. George, P. Hall, A. J. McCullough (eds.). — Oxford: Blackwell, 2005. — P. 23–37.
 16. Alvis de NMW., Day C. P. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. // J. Hepatology. — 2008. — vol. — 48. — № 1. — P. 104–112.
 17. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Богорядова П. А., Кондратова М. А., Куприянова Л. Я., Попов К. В., Тугулева Т. А. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. // Терапевтический архив. — 2017. — том. 89. — № 2. — С. 45–51.
 18. Brandt D., Park B., Hoang M., Jacobs H. T. Argyria secondary to ingestion of homemade silver solution. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — vol. 53. — № 2. — Suppl. 1. — S. 105–107.
 19. Bowden L. P., Royer M. C., Hallman J. R., Lewin-Smith M., Lupton G. P. Rapid onset of argyria induced by a silver-containing dietary supplement. // J. Cutan. Pathol. — 2011. — vol. 38. — № 10. — P. 832–835.
 20. Lansdown A. B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. // Curr Probl Dermatol. — 2006. — vol. 33. № 1. — P. 17–34.
 21. Anderson E. L., Janofsky J., Jayaram G. Argyria as a result of somatic delusions. // Am J Psychiatry. — 2008. — vol. 165. — № 5. — P. 649–650.
 22. Кривошеев Б. Н., Бирюля В. П., Немчинова С. Г. Генерализованная аргирия. Вестник дерматологии и венерологии. — 1983. — том. — 59. — № 11. — С. 52–54.
 23. Чистякова И. А., Абрамова З. А., Забанова Е. В. Универсальный аргироз. // Вестник дерматологии, венерологии. — 1988. — том. 64. — № 9. — С. 53–55.
 24. Лопатина И. А., Василенко В. В., Виноградов Д. А. Аргироз. Обзор литературы и описание случая. // Российский медицинский журнал. — 2009. — том. 17. — № 2. — С. 85–89.
 25. Payne C. M., Bladin C., Colchester A. C., Bland J., Lapworth R., Lane D. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. // Lancet. — 1992. — vol. 11. — № 340 (8811). — P. 126.
 26. Fisher N. M., Marsh E., Lazova R. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. // J. Am Acad Dermatol. — 2003. — vol. 49. — № 4. — P. 730–732.
 27. Shelley W. B., Shelley E. D., Burmeister V. Argyria: the intradermal «photograph», a manifestation of passive photosensitivity. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1987. — vol. 16. — № 1 Pt 2. — P. 211–217.
 28. Bouts B. A. Images in clinical medicine. Argyria. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1554.
 29. Kwon H. B., Lee J. H., Lee S. H., Lee A. Y., Choi J. S., Ahn Y. S. A case of argyria following colloidal silver ingestion. // Ann. Dermatol. — 2009. — vol. 21. — № 3. — P. 308–310.
 30. Lencastre A., Lobo M., João A. An Bras Dermatol. — 2013. — vol. 88. — № 3. — P. 413–416.
 31. Rosenman K. D., Moss A., Kon S. Argyria: clinical implications of exposure to silver nitrate and silver oxide. // J. Occup. Med. — 1979. — vol. 21. — № 6. — P. 430–434.
 32. Drake P. L., Hazelwood K. J. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. // Ann. Occup. Hyg. — 2005. — vol. 49. — № 7. — P. 575–585.
 33. White J. M., Powell A. M., Brady K., Russell-Jones R. Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein. // Exp Dermatol. — 2003. — vol. 28. — № 3. — P. 254–266.
 34. Han T. Y., Chang H. S., Lee H. K., Son S. J. Successful treatment of argyria using a low-fluence Q-switched 1064-nm Nd: YAG laser. // Int J Dermatol. — 2011. — vol. 50. — № 6. — P. 751–3.
 35. Harker J. M., Hunter D. Occupational argyria. // Brit. J. Dermatol. — 1935. — vol. 47. — P. 441.
 36. Hill W. R., Montgomery H. Argyria. // Arch. Derm. Syph. — 1941. — vol. 44. — P. 588.
 37. Левер У. Ф. Гистопатология кожи. М.: Медииз. — 1958. — 530 с.
 38. Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.



44-я научная сессия ЦНИИГ «Персонализированная медицина в эпоху стандартов»

1–2 марта 2018 г. в Москве состоится 44-я научная сессия ЦНИИГ «Персонализированная медицина в эпоху стандартов». Мероприятие будет посвящено вопросам персонализированной медицины. В рамках сессии планируется осветить вопросы индивидуализации подхода к ведению больного в эпоху стандартов, прописанных в современных клинических рекомендациях, консенсусах и др. Участники обсудят возможности передовых технологий персонализированной

медицины, а также новые инструменты, позволяющие более объективно и выверено выбирать тактику лечения.

В программе запланировано проведение согласительных конференций (консенсусов) по аутоиммунному гепатиту и хроническому запору, в рамках которых экспертный состав специалистов вынесет свое решение по наиболее спорным и актуальным вопросам гастроэнтерологии. В сессии, традиционно, примут участие международные и российские эксперты.



Пищеварительная система при антипсихотической терапии (обзор литературы)

Часть VI: ятрогенная патология печени (эффект атипичных антипсихотиков)



В. П. Волков, к.м.н.

ООО «Тверской центр судебных экспертиз», г. Тверь

Digestive system with antipsychotic therapy (literature review)

Part VI: iatrogenic liver pathology (effect of atypical antipsychotics)

V. P. Volkov

Tver Centre for Legal Expertise, Tver, Russia

Резюме

Антипсихотические препараты, широко используемые в медицинской практике, обладают обширным спектром негативных побочных эффектов, в том числе действующих на органы системы пищеварения. В заключительной части предлагаемого обзора рассмотрена патология печени, ассоциированная с приемом отдельных конкретных антипсихотических препаратов второго поколения.

Ключевые слова: типичные антипсихотики, побочное гепатотоксическое действие, патология печени.

Summary

The antipsychotic preparations which are widely used in medical practice possess an extensive range of the negative side effects including operating on organs of system of digestion. In the final part of the offered review the pathology of the liver associated with reception of separate concrete antipsychotic medicines of the second generation is considered.

Key words: atypical antipsychotics, side hepatotoxic effect, liver pathology.

Многие антипсихотические препараты (АП) второго поколения, так называемые атипичные, обладают свойством гепатотоксичности и вызывают аномалии печеночных ферментов, хотя клинически очевидное поражение печени с желтухой наблюдается редко [10, 49, 70, 85].

В литературе удалось найти сведения по таким указанным АП, как клозапин, оланзапин, рисперидон, палиперидон, амисульприд, сертиндол, кветиапин, zipразидон, арипипразол, сульпирид.

Клозапин

При антипсихотической терапии (АПТ) с использованием клозапина до 2/3 пациентов демонстрируют повышение сывороточных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) [22, 42, 46, 49, 52, 59, 69, 85, 88, 102, 108, 115–117]. Гиперферментемия, как правило, выражена умеренно (уровни АСТ и АЛТ редко превышают 200–300 ед/л) и исчезает спонтанно в срок до 12 недель, часто не требуя модификации дозы или прекращения приема препарата [22, 37, 52, 66, 90, 117]. Лишь из-

редка отмечаются выраженное повышение уровня печеночных ферментов [49, 52, 69, 102], а также тошнота, слабость и дискомфорт в животе, что требует коррекции лечения [22, 66]. Однако D. Naber с соавт. (1989) [37] и P. Gareri с соавт. (2008) [107] приводят более низкие цифры частоты ферментемии: соответственно 8 и 10%. Повышение плазменного уровня АЛТ и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) отмечено при комбинации клозапина с бензодиазепинами [100].

Клинически очевидное острое поражение печени с появлением желтухи происходит редко [49, 59], с примерной частотой 1: 2000 пролеченных пациентов (0,06%) [22, 42]. Так, если гиперферментемия отмечается в широких пределах (от 8 до 67% больных), то клиническая манифестация печеночной патологии наблюдается лишь у 6–37% пациентов, получающих клозапин [37, 46, 49, 52, 108, 109]. При этом женщины страдают при меньших дозах клозапина [29].

Желтуха появляется обычно в период от нескольких дней до трех месяцев после начала приема АП [21,

22, 25, 40, 48–51, 54, 64, 116]. Это токсический гепатит [5, 64, 110, 115], при котором ферментемия типична для гепатоцеллюлярного или смешанного вариантов патологии, хотя описаны также и холестатические случаи [21–23, 25, 116]. J. E. Novens с соавт. (1994) [61] описали пациентку 38 лет, у которой после недели приема клозапина развился обширный некроз гепатоцитов, выявленный при биопсии печени, проведенной по поводу нарушения функций последней. К счастью, после отмены АП наступило выздоровление.

Эозинофилия или лейкоцитоз не являются редкостью, отмечены также лихорадка и сыпь [22, 26, 27, 49, 51, 56, 106, 110], но в целом аллергические проявления имеют мягкий характер; аутоиммунные маркеры встречаются редко [22, 49, 89].

В большинстве наблюдений течение острого гепатита вследствие приема клозапина было легкой или умеренной степени тяжести, его симптомы быстро разрешались, печеночные тесты нормализовались в течение 4–5 недель после отмены АП [49]. Зареги-

стрированы только несколько тяжелых случаев острого повреждения печени с прогрессирующей гепатаргией, приведшей к смерти [21, 25, 40]. Однако нет ни одного описания хронического заболевания печени или синдрома дуктопении, ассоциированных с использованием клозапина [22].

У некоторых пациентов после возобновления приема клозапина наблюдались рецидивы поражения печени [7, 24, 105, 114, 116]. Однако при этом подъем АЛТ был небольшим и нормализовался с течением времени [28, 67].

Лица, печень которых чувствительна к действию клозапина, нередко хорошо переносят другие АП, в частности, галоперидол, сульпирид, оланзапин, рисперидон, кветиапин [8, 22, 56, 112]. В то же время М. I. Lucena с соавт. (2011) [89] приводят наблюдение, в котором у пациента с клозапиновым повреждением печени переключение на оланзапин вновь сопровождалось гиперферментемией. Это свидетельствует о возможном наличии перекрестной гепатотоксичности между этими двумя АП, химические структуры которых схожи [49].

Прием клозапина может также привести к развитию стеатоза печени как проявления ее неалкогольной жировой болезни (НЖБП) [118] в связи с ожирением, наблюдающимся у пациентов, получающих лечение этим АП [11, 73, 85].

Оланзапин

Оланзапин, как правило, при длительном лечении нередко (у 10–50% пациентов) вызывает повышение сывороточных аминотрансфераз, обычно легкое, бессимптомное и преходящее [1, 3, 16, 30, 49, 55, 57, 71, 78–81, 91, 102]. Однако Т. Ozcanli с коллегами (2006) [102] опубликовали описание случая повышения уровня печеночных ферментов в десять раз от нормы в течение третьего года лечения оланзапином у пациентки 44 лет; показатели нормализовались через три недели после отмены АП. Выраженную гиперферментемию наблюдали также Р. Мансеах с коллегами (2011) [68].

По мнению S. Bender с соавт. (2004) [101], повышение сывороточ-

ного уровня ферментов печени является наиболее распространенной негативной реакцией на поступление оланзапина в организм.

В редких случаях наблюдается клиническая манифестация острого повреждения печени в виде гепатита с желтухой [59, 63, 78, 84], время появления которого широко варьирует, составляя от нескольких дней и недель до трех лет после начала АПТ [49, 50, 54, 63, 78, 84, 102].

Гиперферментемия при оланзапиновом гепатите может иметь различный характер (гепатоцеллюлярный, смешанный и даже холестатический) [1, 49, 57, 78, 84, 102]. Аллергические проявления (сыпь, лихорадка, эозинофилия) и аутоиммунные маркеры являются редкостью [78] и описаны в качестве единичных наблюдений [1, 104]. С прекращением приема препарата наступает быстрое улучшение [49, 78] в течение от нескольких дней [57] до четырех недель [84]. Не было зарегистрировано случаев острой печеночной недостаточности, хронического заболевания печени или синдрома дуктопении, ассоциированных с оланзапином [49, 78].

Описаны рецидивы гиперферментемии при возобновлении приема оланзапина [54, 55]. Переключение на другие атипичные АП иногда также связано с рецидивом печеночной патологии [78].

Некоторые наблюдения длительного латентного поражения печени с подъемом сывороточного уровня АЛТ у пациентов со значительным увеличением веса, которое происходит, у лиц, принимающих оланзапин [11], могут представлять собой проявления НЖБП, а не результат гепатотоксического эффекта этого АП [47, 73, 78, 85]. Такая возможность подтверждена в эксперименте [53].

Рisperидон

По данным литературы, у больных, получающих рисперидон, в том числе детского возраста, наблюдается подъем уровня печеночных ферментов в крови, частота которого составляет 21,0–52,5% [3, 5, 17, 20, 45, 58, 62, 76, 88, 92, 93, 96, 97, 103, 113]. Обычно гиперферментемия слабо выраженная

и преходящая, анализы могут нормализоваться даже при продолжении лечения [50, 92, 113].

Представляют интерес публикации турецких ученых [62, 103], обнаруживших почти двухкратное снижение частоты повышения аминотрансфераз печени через год АПТ, что, по мнению авторов исследования, связано с адаптационными реакциями организма пациентов.

Ферментная патология появляется в разные сроки от начала приема АП — от 2–3 дней до 17 месяцев [5, 20, 92]. В одном зарегистрированном случае, описанном Т. М. Wright и А. М. Vandenberg (2007) [115], срок экспозиции составил восемь (!) лет.

D. Larry и М. Р. Ripault (2013) [59] указывают, что зарегистрированы по крайней мере десять случаев, связанных с рисперидоном, повреждений печени, представленных острым гепатитом и НЖБП в форме стеатоза. Последний развивается при ожирении, которое отмечено у 25% больных при приеме рисперидона в течение первых 1–2 лет терапии [11, 58, 73, 92, 94].

Гепатит, по имеющимся сведениям литературы, возникает довольно быстро, в первые десять дней АПТ [13, 31, 50, 83]. Однако сообщалось об остром поражении печени с желтухой, манифестирующем через несколько месяцев и даже лет после начала АПТ [92]. В частности, максимальные конкретные цифры составляют 17 месяцев [50] и четыре года [88].

Гиперферментемия обычно холестатического типа, но бывают также гепатоцеллюлярного и смешанного [49, 92]. Иммуноаллергические проявления (сыпь, лихорадка, эозинофилия) встречаются редко [49, 92], случаи аутоиммунного гепатита единичны [13]. Острая печеночная недостаточность и дуктопении не описаны [92].

Возможна некоторая перекрестная реактивность к повреждению печени между рисперидоном и кветиапином [92, 94], zipразидоном или оланзапином [49, 88]. Напротив, обычно хорошо переносится смена рассматриваемого АП на галоперидол [95], клозапин [92] и палиперидон [82]. Кроме того, S. Krebs с соавт. (2001) [95] к та-

ким препаратам причисляют и оланзапин. Возобновление применения рисперидона иногда провоцирует рецидив повреждения печени [13].

Палиперидон

По сведениям M. Slim с соавт. (2016) [49], на сегодняшний день нет сообщений о случаях тяжелого поражения печени, ассоциированных с приемом палипипразола. Были зарегистрированы лишь редкие и незначительные проявления гиперферментемии [39].

Амисульприд

Редкое и транзитное повышение печеночных аминотрансфераз было зарегистрировано в постмаркетинговом наблюдении [98]. При этом не зарегистрировано ни одного случая острого повреждения печени.

Сертиндол

В литературе пока нет зарегистрированных случаев острого повреждения печени, связанных с приемом сертиндола [49]. По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [44], повышенные уровни АЛТ (более 165 МЕ/л) наблюдались у 3,2 и 4,4% пациентов, получавших сертиндол в суточной дозе 12 и 20 мг соответственно, в то время как на протяжении АСТ (свыше 150 МЕ/л) отмечено у 1,6 и 1,3% таких больных.

Кветиапин

Использование кветиапина у 3–30% больных ассоциируется с умеренным, бессимптомным и обратимым нарастанием уровня сывороточных аминотрансфераз, нормализующимся самостоятельно даже при продолжении лечения [3, 14, 15, 49, 60, 75, 86]. Ферментопатия развивается в течение первого месяца АПТ [3, 9, 35, 38, 41, 49, 60, 75, 87] и может рецидивировать при повторном приеме кветиапина [60].

В связи с кветиапином зарегистрированы редкие случаи клинически заметного острого повреждения печени в течение от одной до шести недель после старта АПТ [9, 35, 38, 41, 49, 86, 87, 115]. Описаны также единичные наблюдения острой гепатаргии после приема кветиапина [9, 38, 41].

Гиперферментемия, как правило, гепатоцеллюлярного типа [35, 38, 41, 49, 60, 86], но встречается и холестатическое поражение печени [49, 87, 115]. Признаки иммуноаллергических проявлений редки, как и наличие аутоантител [9, 38, 49, 86].

Сообщалось о случаях фатальной острой печеночной недостаточности вследствие приема кветиапина [41], но он не был причиной хронической патологии печени или синдрома дуктопении [86]. Увеличение массы тела, вызываемое клозапином, может сопровождаться НЖБП [86].

Пациенты с кветиапиновым поражением печени могут иметь перекрестную чувствительность к рисперидону [86], но хорошо переносят олазапин [115].

Зипразидон

Зипразидон в основном выводится из организма без изменений с мочой, и его печеночный метаболизм является минимальным [74]. Возможно, поэтому проявления гепатотоксичности редки и слабы [2, 4, 33, 49, 119–121]. Так, частота ферментных аномалий при приеме зипразидона составляет всего 0,4–1,4% [2, 15, 121].

Описанные отдельные случаи умеренной гиперферментемии либо смешанного гепатита с желтухой, протекающего достаточно легко [2, 15, 34, 111, 121, 122], обусловлены острыми реакциями гиперчувствительности [34, 111, 122], развертывающимися в течение первых четырех недель АПТ [119]. Клинические симптомы и отклонения лабораторных показателей быстро исчезают после прекращения лечения [111, 119]. Острая гепатаргия, хронический гепатит и синдром дуктопении, связанные с зипразидоном, не описаны [119].

Реакция гиперчувствительности к зипразидону может повторяться при его повторном назначении, поэтому этого следует избегать [34, 49, 119, 122]. Лица, особо чувствительные к зипразидону, могут хорошо переносить применение рисперидона [34], а возможно, и других атипичных АП, но все же при этом оправдан мониторинг состояния печени [119].

Арипипразол

В описании производителя упоминается, что гепатит и желтуха были зарегистрированы с частотой менее чем 1: 1000 пациентов, однако никаких конкретных деталей не приводится. В инструкции по применению арипипразола отмечено очень редкое повышение активности печеночных ферментов.

В то же время при постмаркетинговом анализе арипипразола, проведенном как FDA, так и Европейским медицинским агентством (EMA), выявлен потенциальный риск развития молниеносный гепатит и фатальной печеночной недостаточности при использовании этого АП [19, 43].

Однако, как сообщают M. Slim с соавт. (2016) [49], нет никаких опубликованных сообщений о клинически очевидном остром повреждении печени, связанным с арипипразолом. Таким образом, подобная ятрогенная патология печени должна быть крайне редкой, если это происходит вообще [12].

Это утверждение опровергает последняя публикация J. Kornischka с соавт. (2016) [6], которые описали клинко-лабораторную манифестацию острого гепатита у хронически психически больной 52 лет после шести недель приема арипипразола. Диагноз был подтвержден гистологическим исследованием пункционного биоптата печени. После отмены препарата в течение также шести недель наступило выздоровление.

Кроме того, S. W. Kim с соавт. (2010) [36] сообщают о 19 пациентах, у которых смена арипипразола на зипразидон привела к снижению среднего уровня АЛТ с 26 до 18 Ед/л. При этом у трех больных при приеме арипипразола значения АЛТ были повышенными до 40 Ед/л, и у двух из них нормализовались после смены АП.

Еще одно наблюдение принадлежит S. Mahapatra, J. L. Belgrad и M. A. Adeoye (2011) [65]. Авторы описывают случай, касающийся больного биполярным расстройством 16 лет, принимавшего арипипразол, флоксетин и литий. После употребления жевательной резинки, содержащей кофеин, появились эозинофилия,

подъем уровня АЛТ и креатинфосфокиназы, быстро купировавшиеся после отмены препаратов и кортико-стероидной терапии.

Наконец, Н. М. Soliman с соавт. (2013) [53] в эксперименте на крысах показали возможность развития жировой инфильтрации печени (стеатоза, то есть НЖБП) при применении арипипразола, но выраженной в меньшей степени по сравнению с эффектом оланзапина.

Сульпирид

Этот АП очень редко вызывает осложнения со стороны печени. Об этом удалось лишь найти единичные публикации [18, 72, 77, 99]. Желтуха имеет холестатический характер [72, 99]. Повреждения печени могут приобретать хроническое течение с развитием дуكتопении [18] и переходом в билиарный цирроз [77]. Кроме того, по мнению D. Villari с соавт. (1995) [18], у генетически предрасположенных субъектов возможен непосредственно токсический механизм патогенеза желтухи.

Резюмируя приведенную информацию, можно отметить следующее.

Несмотря на сравнительно частое возникновение печеночной гиперферментемии, обусловленной гепатотоксичностью атипичных АП, случаи острой печеночной недостаточности зарегистрированы только при приеме клозапина и кветиапина.

Гиперчувствительность, проявляющаяся эозинофилией, а также сыпью и лихорадкой, наблюдается при использовании клозапина и zipразидона.

Биохимия печени может нормализоваться, несмотря на продолжение приема триггерного лекарственного средства, что связано с адаптацией организма к побочным эффектам АП [32, 62, 103].

Морфологическая картина повреждения печени обычно имеет гепатоцеллюлярный характер, за исключением изменений, вызванных рисперидоном, которые представлены холестатическим типом.

Подводя итог сказанному в трех последних частях общего обзора литературы относительно вопроса о ятрогенном поражении печени,

ассоциированном с приемом АП, автор питает надежду, что согласно крылатому латинскому афоризму *praemonitus praemunitus* (предупрежден — значит, вооружен) изложенные сведения окажутся полезными врачам различных специальностей, использующим в своей лечебной практике АП, и помогут свести к минимуму риск развития ятрогенных осложнений со стороны печени при проведении АПТ.

Список литературы

1. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome / A. Raz, R. Bergman, O. Eilam [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 321, N2. — P. 156–158. doi: 10.1097/00000441-200102000-00008.
2. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study / D. E. Addington, A. Labelle, J. Kulkarni [et al.] // *Can. J. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 54, N1. — P. 46–54. doi: 10.1177/070674370905400108.
3. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study / N. Atasoy, A. Erdogan, I. Yalug [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 31, N6. — P. 1255–1260. doi: 10.1016/j.pnpb.2007.05.005.
4. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study / M. Arato, R. O'Connor, H. Y. Meltzer [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 17, N5. — P. 207–215.
5. Acute cholestatic hepatitis probably associated with risperidone / F. Llinars Tello, C. Hernández Prats, N. Bosacoma Ros [et al.] // *Inf. J. Psychiatry Med.* — 2005. — Vol. 35, N2. — P. 199–205. doi: 10.2190/5XRB-D2XX-X8AH-32KB.
6. Acute drug-induced hepatitis during aripiprazole monotherapy: a case report / J. Kornischka, J. Cordes, C. Engelke [et al.] // *J. Pharmacovigil.* — 2016. — Vol. 4, N2. — Art. 201. doi: 10.4172/2329-6887.1000201.
7. [Acute hepatocellular lesion after successive exposure to clozapine and olanzapine in a patient with chronic hepatitis C infection] / R. Gómez Espín, I. Sánchez Quiles, H. Hallal [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 33, N2. — P. 150–152. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.08.001.
8. Aktas S, Bakir M. G. T., Kaya B. Toxic hepatitis development due to clozapine treatment for schizophrenia: case presentation // *Turk. J. Psychiatry*. — 2015. — Vol. 26, Suppl 1. — P. 47.
9. Al Mutairi F., Dwivedi G., Al Ameen T. Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: a case report // *J. Med. Case Rep.* — 2012. — Vol. 6, N1. — P. 418. doi: 10.1186/1752-1947-6-418.
10. Antipsychotic Agents. [Электронный ресурс]. — URL: <http://livertox.nlm.nih.gov/AntipsychoticAgents.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
11. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications / C. Tek, S. Kucukgoncu, S. Guloksuz [et al.] // *Early Interv. Psychiatry*. — 2015. — Vol. 10, N3. — P. 193–202. doi: 10.1111/eip.12251.
12. Aripiprazole. [Электронный ресурс]. — URL: <http://livertox.nlm.nih.gov/Aripiprazole.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
13. [Autoimmune hepatitis after risperidone-induced cholestatic hepatitis] / M. L. Legaz Huidobro, P. González Carro, F. Pérez Roldán [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 28, N3. — P. 135–136. doi: 10.1157/13072013.
14. AstraZeneca. Seroquel (quetiapine fumarate). — 2003. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022047s011s_016s017s019s022tbl.pdf. (дата обращения: 21.02.2016).
15. Balestrieri M., Vampini C., Bellantuono C. Efficacy and safety of novel antipsychotics: a critical review // *Hum. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 15, N7. — P. 499–512. doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:7<499::AID-HUP194>3.0.CO;2-3.
16. Beasley C. M. Jr., Tollefson G. D., Tran P. V. Safety of olanzapine // *J. Clin. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 58, Suppl 10. — P. 13–17.
17. Benazzi F. Risperidone-induced hepatotoxicity // *Pharmacopsychiatry*. — 1998. — Vol. 31, N6. — P. 241. doi: 10.1055/s-2007-979337.
18. Bile ductopenia following therapy with sulpiride / D. Villari, F. Rubino, F. Corica [et al.] // *Virchows Arch.* — 1995. — Vol. 427, N2. — P. 223–226.
19. Bristol-Myers Squibb. Abilify (aripiprazole): EMA summary of product characteristics. — 2016. [Электронный ресурс]. — URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf. (дата обращения: 15.10.2016).
20. Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients / S. Kumra, D. Herion, L. K. Jacobsen [et al.] // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 36, N5. — P. 701–705. doi: 10.1097/00004583-199705000-00022.
21. Chaplin A. C., Curley M. A., Wanless I. R. Re: Recent case report of clozapine-induced acute hepatic failure: letter. — *Can. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, N12. — P. 739–740.
22. Clozapine. [Электронный ресурс]. — URL: <http://livertox.nlm.nih.gov/Clozapine.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
23. [Clozapine-induced cholestatic jaundice: a case report] / G. Dorta, R. Siebenmann, P. Fröhli [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 27, N7. — P. 388–390.
24. [Clozapine-induced cholestatic liver lesions. A case study] / G. Schmidt, G. Börsch, K.-M. Müller [et al.] // *Dtsch. med. Wschr.* — 1987. — Vol. 112. — P. 844–846. doi: 10.1055/s-2008-1068152.
25. Clozapine-induced fatal fulminant hepatic failure: a case report / A. Chang, D. S. Krygier, N. Chatur [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 23, N5. — P. 376–378. doi: 10.1007/978-3-540-85705-1_38.
26. [Clozapine-induced toxic hepatitis] / J. T. Larsen, S. V. Clemensen, N. A. Klitgaard [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* — 2001. — Vol. 163. — P. 2013–2014.
27. Clozapine-induced toxic hepatitis with skin rash / S. Y. Fong, K. L. Au Yeung, J. M. Tosh [et al.] // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 19, N1. — P. 107. doi: 10.1177/0269881105047287.
28. Clozapine rechallenge after marked liver enzyme elevation: letter / A. E. Eggert, M. L. Crismon, P. G. Dorson [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 1994. — Vol. 14, N6. — P. 425–426.
29. Clozapine toxicity and hepatitis / C. A. Brown, S. Tello, C. A. [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2013. — Vol. 33, N4. — P. 570–571. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182946586.
30. Conley R. R., Meltzer H. Y. Adverse events related to olanzapine // *J. Clin. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 61, Suppl 8. — P. 26–29.
31. Cordeiro Q. Jr., Elkis H. Pancreatitis and cholestatic hepatitis induced by risperidone: letter // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 21, N5. — P. 529–530.
32. Dara L., Liu X. Z., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications // *Liver Int.* — 2016. — Vol. 36, N2. — P. 158–165. doi: 10.1111/liv.12988.
33. Double-blind comparison of ziprasidone and risperidone in the treatment of Chinese patients with acute exacerbation of schizophrenia / H. Zhang, H. Li, L. Shu [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2011. — Vol. 7, N1. — P. 77–85. doi: 10.2147/NDT.S16664.
34. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): letter / J. S. Gordon, K. M. Neyman, R. D. Wells [et al.] // *Cutis*. — 2012. — Vol. 89, N4. — P. 180–182.
35. Drug-induced liver injury: hepatotoxicity of quetiapine revisited / A. Shpaner, W. Li, V. Ankoima-Sey [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 20, N11. — P. 1106–1109. doi: 10.1097/MEG.0b013e3182828e3a0.
36. Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia / S. W. Kim, I. S. Shin, J. M. Kim [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* — 2010. — Vol. 33, N3. — P. 121–125. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181d52b85.

37. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia — a retrospective study of 387 patients / D. Nabber, M. Leppig, R. Grohmann [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*.— 1989.— Vol. 99, Suppl.— P. S73–S76.
38. El Hajj I., Sharara A.I., Rockey D.C. Subfulminant liver failure associated with quetiapine // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 16, N12.— P. 1415–1418.
39. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: paliperidone.— 2015. [Электронный ресурс].— URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf. (дата обращения: 21.02.2016).
40. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity / B. Macfarlane, S. Davies, K. Mannan [et al.] // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 112, N5.— P. 1707–1709.
41. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose quetiapine / M.I. Naharci, N. Karadurmus, O. Demir [et al.] // *Am. J. Psychiat.*— 2011.— Vol. 168, N2.— P. 212–213. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10091292.
42. Flanagan R. J. Side effects of clozapine and some other psychoactive drugs // *Curr. Drug Saf.*— 2008.— Vol. 3, N2.— P. 115–122. doi: 10.2174/157488608784529251.
43. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. New molecular entity follow-up: ciproprozole.— 2008. [Электронный ресурс].— URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/Post%20marketDrugSafety/InformationforPatientsandProviders/UCM185327.pdf>. (дата обращения: 01.03.2016).
44. Food and Drug Administration. Psychopharmacology Drugs Advisory Committee. Briefing book: Serdolect (sertindole) tablets.— 2009. [Электронный ресурс].— URL: <http://www.fda.gov/ohrtm/dockets/ac/09/briefing/2009-4424b1-01-FDA.pdf>. (дата обращения: 20.03.2016).
45. Fuller M. A., Simon M. R., Freedman L. Risperidone-associated hepatotoxicity // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 1996.— Vol. 16, N1.— P. 84–85.
46. Gaertner H. J., Fischer E., Hoss J. Side effects of clozapine // *Psychopharmacology (Berl.)*.— 1989.— Vol. 99, Suppl 1.— P. S97–S100.
47. Haberfellner E. M., Honsig T. Nonalcoholic steatohepatitis: a possible side effect of atypical antipsychotics // *J. Clin. Psychiatry*.— 2003.— Vol. 64, N7.— P. 851.
48. Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment / W. C. Wirshing, D. Ames, S. Bisheff [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 1997.— Vol. 17, N2.— P. 120–121.
49. Hepatic safety of atypical antipsychotics: current evidence and future directions / M. Slim, I. Medina-Caliz, A. Gonzalez-Jimenez [et al.] // *Drug Saf.*— 2016.— Vol. 39, N10.— P. 925–943. doi: 10.1007/s40264-016-0436-7.
50. [Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs] / G. Dumortier, W. Cabaret, L. Stamatidis [et al.] // *Encephale*.— 2002.— Vol. 28, N6, Pt 1.— P. 542–551.
51. Hepatitis, hyperglycemia, pleural effusion, eosinophilia, hematuria and proteinuria occurring early in clozapine treatment / J. Thompson, K. N. Chagappa, C. B. Good [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.*— 1998.— Vol. 13, N2.— P. 95–98.
52. Hepatotoxicity of clozapine / M. Hummer, M. Kurz, I. Kurzhäler [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 1997.— Vol. 17, N4.— P. 314–317.
53. Histological evaluation of the role of atypical antipsychotic drugs in inducing non-alcoholic fatty liver disease in adult male albino rats (light and electron microscopic study) / H. M. Soliman, H. M. Wagih, S. A. Algaaidi [et al.] // *Folia Biol. (Praha)*.— 2013.— Vol. 59, N5.— P. 173–180.
54. Hung C. C., Wei I. H., Huang C. C. Late-onset cholestatic hepatitis induced by olanzapine in a patient with schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*.— 2009.— Vol. 33, N8.— P. 1574–1575. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.09.011.
55. Jadallah K. A., Limauro D. L., Colatrel-la A. M. Acute hepatocellular-cholestatic liver injury after olanzapine therapy // *Ann. Intern. Med.*— 2003.— Vol. 138, N4.— P. 357–358.
56. Kang S. H., Lee J. I. Eosinophilia, pleural effusion, hepatitis, and jaundice occurring early in clozapine treatment // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*— 2013.— Vol. 11, N2.— P. 103–105. doi: 10.9758/cpn.2013.11.2.103.
57. Kolpe M., Ravasia S. Effect of olanzapine on the liver transaminases // *Can. J. Psychiatry*.— 2003.— Vol. 48, N3.— P. 210. doi: 10.1177/070674370304800313.
58. Landau J., Martin A. Is liver function monitoring warranted during risperidone treatment? // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*.— 1998.— Vol. 37, N10.— P. 1007–1008.
59. Larry D., Ripault M. P. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drugs of abuse // *Drug-induced liver disease* / N. Kaplowitz, L. D. DeLeve (eds.).— 3rd ed.— Amsterdam: Elsevier, 2013.— P. 447–462.
60. Lin C. H., Liu C. M., Huang W. L. Quetiapine-induced hepatocellular damage // *Psychosomatics*.— 2012.— Vol. 53, N6.— P. 601–602. doi: 10.1016/j.psych.2012.06.001.
61. [Liver cell necrosis during administration of clozapine] / J. E. Hovens, L. M. Vogtlander, H. A. Verhoeve [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 1994.— Vol. 138, N7.— P. 363–365.
62. Liver function tests in children and adolescents receiving risperidone treatment for a year: a longitudinal, observational study from Turkey / M. G. Karaman, A. Erdoğan, E. Tufan [et al.] // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.*— 2011.— Vol. 15, N3.— P. 204–208. doi: 10.3109/13651501.2011.582537.
63. Liver toxicity due to olanzapine: letter / J. L. Domínguez-Jiménez, J. J. Puente-Gutiérrez, E. M. Pelado-García [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2012.— Vol. 104, N11.— P. 617–618. doi: 10.4321/S1130-0108201200110001.
64. Luo D., McColl P., Walmsley R. Acute onset of ascites with clozapine-induced hepatitis // *Intern. Med. J.*— 2007.— Vol. 37, N3.— P. 204–205. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01300.x.
65. Mahapatra S., Belgrad J. L., Adeoye M. A. Psychotropic drug-related eosinophilia with systemic symptoms after acute caffeine ingestion // *Pediatrics*.— 2011.— Vol. 127, N1.— P. e235–e238. doi: 10.1542/peds.2010-0374.
66. Management of clozapine-related hepatotoxicity / S. Keane, A. Lane, T. Larkin [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2009.— Vol. 29, N6.— P. 606–607. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181c163ef.
67. Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature / A. Erdogan, N. Kocabasoglu, I. Yalug [et al.] // *Int. J. Psychiatry. Med.*— 2004.— Vol. 34, N1.— P. 83–89. doi: 10.2190/44WA-WXF7-3UHA-FDV1.
68. Management of marked liver enzyme increase during olanzapine treatment: a case report and review of the literature / P. Mancaeu, E. Constant, N. Zdanowicz [et al.] // *Psychiatr. Danub.*— 2011.— Vol. 23, Suppl. 1.— P. S15–S17.
69. Markowitz J. S., Grinberg R., Jackson C. Marked liver enzyme elevations with clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 1997.— Vol. 17, N1.— P. 70–71.
70. Marwick K. F., Taylor M., Walker S. W. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review // *Clin. Neuropharmacol.*— 2012.— Vol. 35, N5.— P. 244–253. doi: 10.1097/WNF.0b013e31826818b6.
71. McCormack P. L. Olanzapine: in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder // *CNS Drugs*.— 2010.— Vol. 24, N5.— P. 443–452. doi: 10.2165/11204430-000000000-00000.
72. Melzer E., Knobel B. Severe cholestatic jaundice due to sulpiride // *Isr. J. Med. Sci.*— 1987.— Vol. 23, N12.— P. 1259–1260.
73. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review / M. De Hert, V. Schreurs, D. Vancampfort [et al.] // *World Psychiatry*.— 2009.— Vol. 8, N1.— P. 15–22.
74. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions / L. Urichuk, T. I. Prior, S. Dursun [et al.] // *Curr. Drug Metab.*— 2008.— Vol. 9, N5.— P. 410–8.
75. Nasrallah H. A., Tandon R. Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*.— 2002.— Vol. 63, Suppl 13.— P. 12–20.
76. Naturalistic observation on the hepatic enzyme changes in patients treated with either risperidone or olanzapine alone / C. U. Pae, H. K. Lim, T. S. Kim [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.*— 2005.— Vol. 20, N3.— P. 173–176.
77. Ohmoto K., Yamamoto S., Hirokawa M. Symptomatic primary biliary cirrhosis triggered by administration of sulpiride: letter // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94, N12.— P. 3660–3661. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01634.x
78. Olanzapine. [Электронный ресурс].— URL: <http://livertox.nih.gov/Olanzapine.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
79. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial / G. D. Tollefson, C. M. Beasley Jr., P. V. Tran [et al.] // *Am. J. Psychiatry*.— 1997.— Vol. 154, N4.— P. 457–465. doi: 10.1176/ajp.154.4.457.
80. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial / C. M. Beasley Jr., G. Tollefson, P. Tran [et al.] // *Neuropsychopharmacology*.— 1996.— Vol. 14, N2.— P. 111–123. doi: 10.1016/0893-133X(95)00069-P.
81. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial / C. M. Beasley Jr., T. Sanger, W. Satterlee [et al.] // *Psychopharmacology*.— 1996.— Vol. 124, N1–2.— P. 159–167.
82. Paulzen M., Orfanos S., Gründer G. Remission of drug-induced hepatitis after switching from risperidone to paliperidone // *Am. J. Psychiatry*.— 2010.— Vol. 167, N3.— P. 351–352. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09081243.
83. Phillips E. J., Liu B. A., Knowles S. R. Rapid onset of risperidone-induced hepatotoxicity // *Ann. Pharmacother.*— 1998.— Vol. 32, N7–8.— P. 843–844. doi: 10.1345/aph.18022.
84. Possible olanzapine-induced hepatotoxicity in a young Chinese patient / S. Y. Lui, S. Tso, M. Lam [et al.] // *Hong Kong Med. J.*— 2009.— Vol. 15, N5.— P. 394–396.
85. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity / D. Telles-Correia, A. Barbosa, H. Cortez-Pinto [et al.] // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*— 2017.— Vol. 8, N1.— P. 26–38. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.26.
86. Quetiapine. [Электронный ресурс].— URL: <http://livertox.nih.gov/Quetiapine.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
87. Quetiapine-associated cholestasis causing lipoprotein-X and pseudohyponatraemia / J. A. Klinker, S. C. Shapira, E. Akbari [et al.] // *J. Clin. Pathol.*— 2010.— Vol. 63, N8.— P. 741–743. doi: 10.1136/jcp.2008.064063.
88. Radzik J., Grotthuss B., Leszek J. [Disorder of liver functions in a schizophrenic patient after long-term risperidone treatment — case report] // *Psychiatr. Pol.*— 2005.— Vol. 39, N2.— P. 309–313.
89. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis / M. I. Lucena, N. Kaplowitz, H. Hallal [et al.] // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 55, N4.— P. 820–827. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.041.
90. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses / I. Gaertner, K. Altendorf, A. Batra [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2001.— Vol. 21, N2.— P. 215–222.
91. Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination / J. Gonzalez-Heydrich, D. Raches, T. E. Wilens [et al.] // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*.— 2003.— Vol. 42, N10.— P. 1227–1233. doi: 10.1097/00004583-200310000-00014.
92. Risperidone. [Электронный ресурс].— URL: <http://livertox.nih.gov/Risperidone.htm> (дата обращения: 15.10.2016).
93. Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study / A. Erdogan, N. Atasoy, H. Akkurt [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*.— 2008.— Vol. 32, N3.— P. 849–857. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.032.

Полный список литературы находится в редакции.

Постхолецистэктомические расстройства и качество жизни у больных после холецистэктомии

Э. И. Митушева, д.м.н.
Р. Г. Сайфутдинов, д.м.н., проф.
Р. Ш. Шаймарданов, к.м.н., доцент

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

Postcholecystectomy disorders and quality of life in patients after cholecystectomy

E. I. Mitusheva, R. G. Saifutdinov, R. Sh. Shaimardanov

Kazan State Medical Academy — the Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Резюме

В статье представлены результаты стандартного исследования и качества жизни 109 больных до холецистэктомии, через 1 год и через 5 лет после холецистэктомии. Показано, что у больных независимо от срока холецистэктомии преобладают функциональные нарушения пищеварительной системы. Наилучшие показатели качества жизни через 5 лет после холецистэктомии были получены у больных после плановой холецистэктомии с симптомным течением желчнокаменной болезни. Также были выявлены факторы риска, ассоциированные со снижением показателей качества жизни через пять лет после холецистэктомии.

Ключевые слова: качество жизни, после холецистэктомии, постхолецистэктомический синдром

Summary

The article presents the results of a standard study and the quality of life of 109 patients before cholecystectomy, after 1 year and 5 years after cholecystectomy. It is shown that functional disorders of the digestive system predominate in patients regardless of the period of cholecystectomy. The best quality of life indices after 5 years after cholecystectomy were obtained in patients after a planned cholecystectomy with symptomatic course of cholelithiasis. Also, risk factors associated with a decrease in quality of life scores five years after cholecystectomy were identified.

Key words: quality of life, after cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome.

Актуальность

Ежегодно в России проводятся около 500 тыс. холецистэктомий (ХЭ) в год [1]. Общеизвестно, что после удаления пораженного органа возникшие вследствие ХЭ нарушения в органах ЖКТ в 5–40 % случаев возникают под названием постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Однако в связи с разнообразностью этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе ПХЭС, диагностика и лечение данного синдрома являются непростой задачей как для хирургов, так и терапевтов. Улучшение результатов ХЭ, выявление факторов риска, ухудшающих качество жизни после ХЭ, являются важнейшими задачами современной медицины [1–5].

Цель — оценить качество жизни больных и состояние органов гепатопанкреатобилиарной системы до и после ХЭ в отдаленном периоде.

Материал и методы

С 2008 по 2010 год на базе ГКБ № 7 г. Казани нами были обследо-

ваны 109 больных. Из них 35 человек были госпитализированы по поводу острого холецистита в отделение неотложной хирургии (№ 1) и 72 человека — в отделение плановой хирургии № 2 по поводу холецистолитиаза (36 человек — с бессимптомным и 36 человек — с симптомным течением ЖКБ). Непосредственно перед плановым или неотложным оперативным вмешательством они заполняли опросники КЖ — общий MOS SF-36 и специальный GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) и подверглись обследованию: общий и биохимический анализы крови, УЗИ печени, поджелудочной железы, брюшной полости, ФЭГДС. Через пять дней после ХЭ, а также через один год после ХЭ больные заполнили те же опросники КЖ. Через пять лет после ХЭ больные повторно заполнили опросники КЖ и подверглись обследованию: общий и биохимический анализы крови, УЗИ печени, поджелудочной железы, брюшной полости, ФЭГДС с прицельным осмотром БДС, фрак-

ционное дуоденальное зондирование. В диагностически сложных случаях для выявления холедохолитиаза проводилось эндо-УЗИ.

Больные были разделены на три группы: 1-ю — перенесшие неотложную ХЭ, 2-ю — перенесшие плановую ХЭ по поводу бессимптомного течения ЖКБ, 3-ю — перенесшие плановую ХЭ по поводу симптомного течения ЖКБ.

Достоверных различий по возрасту и полу, по количеству сопутствующей патологии, по индексу массы тела, длительности ЖКБ в группах не было выявлено.

Среди больных всех групп преобладают женщины — 94 человека (87,9 %). Мужчин — 13 человек (12,1 %). Средний возраст женщин составил $54,5 \pm 8,0$ года, средний возраст мужчин — $49,4 \pm 9,4$ года.

Результаты

У больных первой группы через пять лет после ХЭ выявлено достоверное уменьшение болей в правом подреберье (100 % —

Таблица 1
Сравнение действительных размеров (мм) удаленного ЖП (макропрепарат)
с их размерами по данным УЗИ

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Длина ЖП по УЗИ	98 ± 14,4	82,7 ± 14,9	81,7 ± 13
Длина удаленного ЖП (макропрепарата)	103,3 ± 24,0	81,4 ± 25,6	93,8 ± 23,6
Ширина ЖП по УЗИ	37,6 ± 7,4	30 ± 4,6	30,8 ± 5,8
Ширина удаленного ЖП (макропрепарата)	41,6 ± 12,3*	39,1 ± 13,2**	39,5 ± 9,9

Примечание: р — t-критерий Стьюдента, * — достоверные различия, $p < 0,05$; ** — достоверные различия, $p < 0,001$.

60%; $p < 0,05$), в левом подреберье (28,6% — 2,9%; $p < 0,05$), в эпигастрии (40% — 22,9%), исчезновение рвоты (34,3% — 0%; $p < 0,05$). Однако повысилась частота изжоги (17,1% — 71,4%; $p < 0,05$), жидкого стула (5,7% — 37,1%; $p < 0,05$), запоров (8,6% — 42,9%; $p < 0,05$), вздутия живота (14,3% — 100%; $p < 0,05$).

У больных второй группы через пять лет после ХЭ выявлено достоверное появление болей в правом подреберье (0% — 30,6%; $p < 0,05$), в животе (0% — 38,9%; $p < 0,05$), увеличение частоты изжоги (22,2% — 52,8%), тошноты (16,7% — 47,2%; $p < 0,05$), жидкого стула (5,6% — 44,4%; $p < 0,05$), запоров (8,3% — 36,1%; $p < 0,05$), вздутия живота (8,3% — 83,3%; $p < 0,05$).

У больных третьей группы через пять лет после ХЭ выявлено достоверное уменьшение болей в правом подреберье (94,4% — 38,9%; $p < 0,05$). Повысилась частота изжоги (25% — 47,2%; $p < 0,05$), вздутия живота (11,2% — 80,6%; $p < 0,05$).

Размеры удаленного ЖП больше его размеров по данным УЗИ. Достоверное различие было выявлено у больных первой и второй групп — ширина удаленного ЖП по данным макропрепарата больше ширины ЖП по данным УЗИ ($37,6 \pm 7,4$ в сравнении с $41,6 \pm 12,3$, $p < 0,05$; $30 \pm 4,6$ в сравнении с $39,1 \pm 13,2$, $p < 0,001$ соответственно). Это связано с присутствием у ЖП тонуса, т.е. сохраненной функцией ЖП до ХЭ у больных первой и второй групп. У больных третьей группы достоверного различия в размерах ЖП по данным УЗИ и данных макропрепарата не было выявлено, поэтому функция ЖП у них снижена.

У большинства больных после ХЭ были удалены множественные камни (91,4; 63,9; 66,7% у первой, второй, третьей групп соответственно). Одиночные камни были выявлены у меньшего количества больных (2,9; 25,0 и 22,2% соответственно). Сладж ЖП без присутствия камней был выявлен у 8,6; 11,1; 8,3% больных соответственно. У больных первой группы сладж ЖП у 3 больных (8,6%) был выявлен на фоне острого холецистита. Таким образом, у 8 больных (4 человека из второй группы и 4 человека из третьей группы) из 72 человек (11,1%), у которых по данным осмотра макропрепарата был выявлен сладж желчного пузыря в сочетании с неизменной стенкой ЖП по данным патогистологии, проведение ХЭ было необоснованным.

У большинства больных из второй группы (66,7%), перенесших плановую ХЭ, стенка ЖП не была изменена. Хронический холецистит вне обострения был патогистологически подтвержден у 33,3% больных. Таким образом, у второй группы больных основным диагнозом у 66,7% стал ЖКБ, холецистолитиаз, а у 33,3% больных — ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Что касается больных третьей группы — стенка ЖП не изменена у 63,9%, хронический холецистит вне обострения диагностирован у 25%, обострение хронического холецистита было выявлено только у 8,3% больных.

Согласно анамнезу, через один месяц — один год ($0,5 \pm 0,3$ года) трое больных (8,1%) из первой группы получили стационарное лечение в отделениях хирургии городских больниц г. Казани по поводу острого

панкреатита, один больной (2,7%) через один год после ХЭ получил стационарное лечение по поводу стриктуры большого дуоденального сосочка, сопровождающейся желтухой, синдромами цитолиза и холестаза. Через два месяца — один год два больных (5,6%) из второй группы получили стационарное лечение в отделениях хирургии городских больниц г. Казани по поводу острого панкреатита, трое больных (8,3%) — по поводу стеноза БДС.

По данным биохимического анализа крови, через пять лет после ХЭ у больных первой группы отмечается снижение показателей АЛТ ($44,4 [21,4; 48]$ в сравнении с $24,3 [19,1; 29,5]$; $p < 0,05$). У больных второй группы, наоборот, показатели АЛТ, АСТ достоверно повысились через пять лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями ($15,5 [12,8; 22,0]$ в сравнении с $22,5 [19,9; 30,6]$; $p < 0,01$; $26,7 [23,6; 32,9]$ в сравнении с $30,8 [20,2; 35,6]$; $p < 0,05$ соответственно). Появились больные с повышенными показателями АЛТ (0–25%; $p < 0,01$), АСТ (0–19,4%; $p < 0,05$) во второй группе больных. В первой и второй группах больных повысились показатели глюкозы ($5,3 [4,6; 6,0]$ в сравнении с $6,2 [5,8; 6,7]$; $p < 0,01$), увеличилось количество больных с повышенными показателями глюкозы крови (в первой группе 22,9% — 57,1%; $p < 0,01$; во второй группе 8,3% — 41,7%; $p < 0,01$). У больных третьей группы достоверных различий в динамике биохимических показателей выявлено не было.

Через пять лет после ХЭ по данным ФГДС во всех группах достоверно чаще был выявлен поверхностный

Таблица 2
Характеристика желчевыделения по данным фракционного дуоденального зондирования у больных через пять лет после ХЭ

Фазы	Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
I — порция А	Объем, мл (норма 30 ± 4)	50,7 ± 25,2	51,1 ± 19,2	46,6 ± 10,8
	Время выделения, минут (норма 20 ± 4)	39,2 ± 7,4	41,8 ± 7,4	42,1 ± 7,9
II — закрытого СО	Норма 2–6 минут	12 (34,2%)	10 (27,8%)	19 (52,8%)
	Менее 2 минут	19 (54,3%)	19 (52,8%)	12 (33,3%)*
	Более 6 минут	4 (11,4%)	7 (19,4%)	5 (13,9%)
III, IV порции отсутствуют				
V — порция С	Объем порции С, мл (норма 34 ± 5)	86,9 ± 28,3	68,2 ± 17,4	82,7 ± 14,0
	Время выделения, минут (норма 24 ± 2)	67,5 ± 11,5	63,2 ± 9,4	61,8 ± 10,8

Примечание: р — критерий знаков, t — критерий Стьюдента, * — достоверные различия в показателях у больных третьей группы по сравнению с показателями первой группы; р < 0,05; ** — достоверные различия в показателях третьей группы по сравнению с показателями второй группы; р < 0,05.

гастродуоденит (в первой группе 24,3–89,2%; р < 0,01; во второй группе 50–75%; р < 0,01; в третьей группе 58,3–80,6%; р < 0,01), дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) (в первой группе 8,1–59,5%; р < 0,01; во второй группе 2,8–44,4%; р < 0,01; в третьей группе 11,1–33,3%; р < 0,05); дивертикулы двенадцатиперстной кишки (ДПК) в первой группе больных (2,7–18,9%; р < 0,05).

По данным УЗИ печени через пять лет после ХЭ ни в одной группе больных не было выявлено достоверных различий.

По данным УЗИ поджелудочной железы (ПЖ) через пять лет после ХЭ достоверно уменьшились размеры тела ПЖ у больных первой группы (13,1 ± 3,6 в сравнении с 12,2 ± 2,0; р < 0,01), увеличилось количество гиперэхогенной ПЖ во второй группе (47,2–83,3%; р < 0,01); увеличилась частота наличия неровных контуров ПЖ (во второй группе 13,9–33,3%; р < 0,05; р < 0,05), нечеткости контуров (в первой группе 11,4–48,6%, р < 0,01; во второй группе 16,7–41,7%; р < 0,01), неоднородность структуры ПЖ (во второй группе 13,9–38,9; р < 0,01). Таким образом, через пять лет после ХЭ у больных первой, второй групп были выявлены признаки прогрессирования хронического панкреатита (гиперэхогенность структуры, неровные контуры, нечеткие границы, неоднородность структуры ПЖ). Кроме того, у двух больных (2,9%

из первой группы и 2,8% из второй группы) были выявлены признаки острого панкреатита — «размытость» контуров ПЖ. У больных третьей группы достоверного прогрессирования хронического панкреатита по данным УЗИ ПЖ не было выявлено.

Фракционное дуоденальное зондирование было проведено 100 больным (93,5%) через пять лет после ХЭ, остальным семи (6,5%) не было проведено вследствие выявленного у них холедохолитиаза у четырех человек (3,7%), обострения хронического панкреатита у двух человек (1,9%), стеноза БДС у одного человека (0,9%). По данным фракционного дуоденального зондирования у большинства больных была выявлена дисфункция сфинктера Одди (ДСО) — у 66 человек (61,6%). Из них у 14,9% — гипертонус, у 46,7% — гипотонус сфинктера Одди (СО). Достоверно реже гипотонус СО был диагностирован у больных третьей группы по сравнению с первой и второй группами (р < 0,05).

В структуре заболеваемости у больных первой группы через пять лет после ХЭ достоверно увеличилось количество больных с поверхностным гастродуоденитом (25,7% — 94,3%; р < 0,01), ДГР (8,6% — 62,9%; р < 0,01), дивертикулами ДПК (2,9% — 20%; р < 0,05). У 5,7% был выявлен холедохолитиаз, у 2,9% — обострение хроническо-

го панкреатита, ДСО — у 65,7%. У больных второй группы через пять лет после ХЭ выявлено достоверное учащение хронического панкреатита вне обострения, поверхностного гастродуоденита, ДГР (р < 0,01). У 72,2% была выявлена дисфункция сфинктера Одди, у 5,6% — холедохолитиаз, у 2,8% — стеноз БДС, у 2,8% — обострение хронического панкреатита, у 5,6% — язвенная болезнь ДПК. У больных третьей группы через пять лет после ХЭ достоверно увеличилась частота ДГР (р < 0,05), и не было выявлено никаких органических нарушений. ДСО, диагностированная в 47,2% случаев, была достоверно реже по сравнению с первой и второй группами больных (47,2% в сравнении с 65,7%, р < 0,05; 47,2% в сравнении с 72,2%, р < 0,01).

При анализе КЖ у больных первой группы по данным GIQLI, характеризующих структуру ЖКТ-симптомов, показатели до и через пять дней после ХЭ практически сопоставимы друг с другом, достоверных различий не было выявлено. Через один год происходит достоверное улучшение только по шкале желудочной диспепсии (12 в сравнении с 9; р < 0,05). Однако через пять лет после ХЭ показатели желудочной диспепсии вновь снижаются вследствие возникновения функциональных нарушений на фоне выпадения физиологической функции ЖП: ДСО (отношение шансов, ОШ =

8,2; $p < 0,01$) ДГР (14,2; $p < 0,01$), прогрессирования хронического панкреатита (3,1; $p < 0,05$), возникновения дивертикул ДПК (ОШ = 2,3; $p < 0,05$). В сравнении с дооперационными значениями через пять лет после ХЭ достоверно снижаются показатели кишечной диспепсии (14 в сравнении с 18) за счет нарастания диарейного синдрома, запоров и вздутия живота. Что касается болевого синдрома и ГЭР, то достоверных различий в динамике не было выявлено.

В структуре ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных второй группы выявлено постепенное снижение КЖ, начиная с показателей через пять дней после ХЭ, и достигает максимально низких значений через пять лет после ХЭ. Достоверное ухудшение зафиксировано в отношении болевого синдрома (2,5 в сравнении с 4,0; $p < 0,05$) вследствие развития ДСО (ОШ = 6,15; $p < 0,01$), желудочной диспепсии (12 в сравнении с 14,5; $p < 0,05$) и ГЭР (13 в сравнении с 16; $p < 0,05$) через пять лет после ХЭ, а также кишечной диспепсии через один год и пять лет после ХЭ по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,05$) вследствие развития функциональных расстройств ЖКТ и прогрессирования хронического панкреатита (ОШ = 27,74; $p < 0,01$).

Согласно динамике ЖКТ-симптомов у больных третьей группы достоверное повышение КЖ по шкале боли (3,5 в сравнении с 1,7; $p < 0,05$) через пять лет после ХЭ по сравнению с дооперационными значениями. Снижение КЖ по шкалам желудочной и кишечной диспепсии, ГЭР через один год и через пять лет после ХЭ не достоверно ($p > 0,05$).

При сравнении показателей КЖ по GIQLI, характеризующих ЖКТ-симптомы у больных первой, второй, третьей групп, выявлено, что у больных второй группы до ХЭ выявлены достоверно более высокие показатели всех ЖКТ-симптомов по сравнению с первой группой ($p < 0,05$). Однако через пять лет после ХЭ по показателям боли и кишечной диспепсии наилучшие показатели КЖ были выявлены у больных

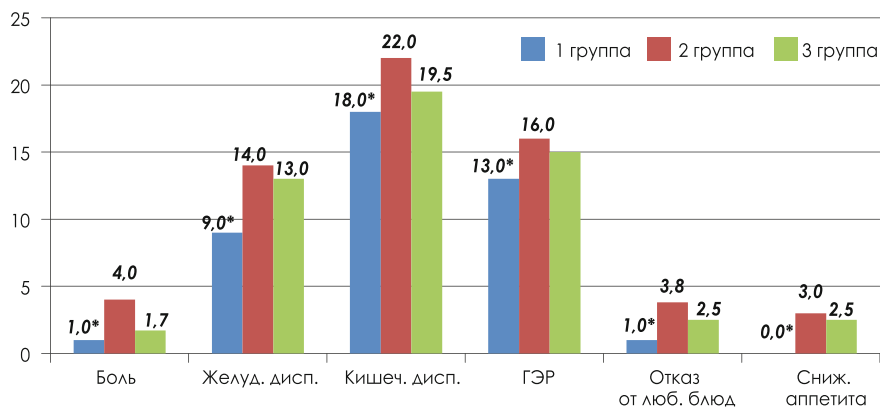


Рисунок 1. Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных первой, второй, третьей групп до ХЭ.

Примечание: p — критерий Манна-Уитни, * — достоверные различия между показателями первой и второй групп.

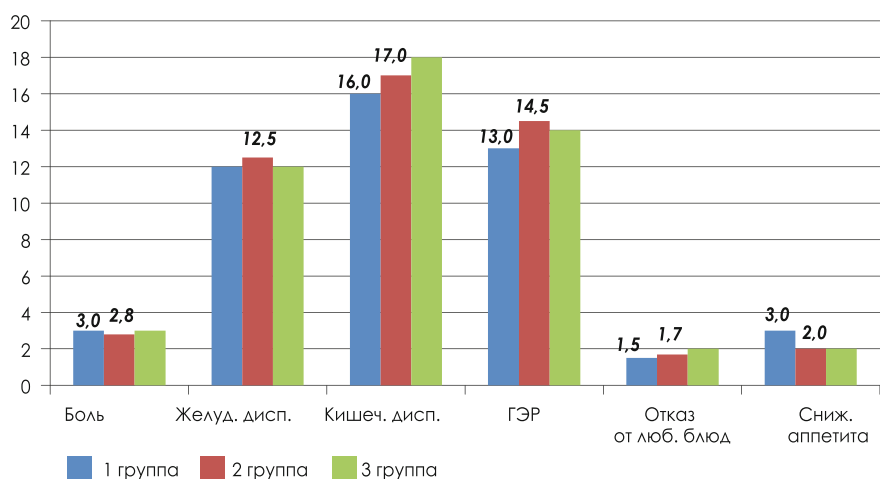


Рисунок 2. Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных первой, второй, третьей групп через один год после ХЭ.

Примечание: p — критерий Вилкоксона, достоверных различий не выявлено; $p > 0,05$.

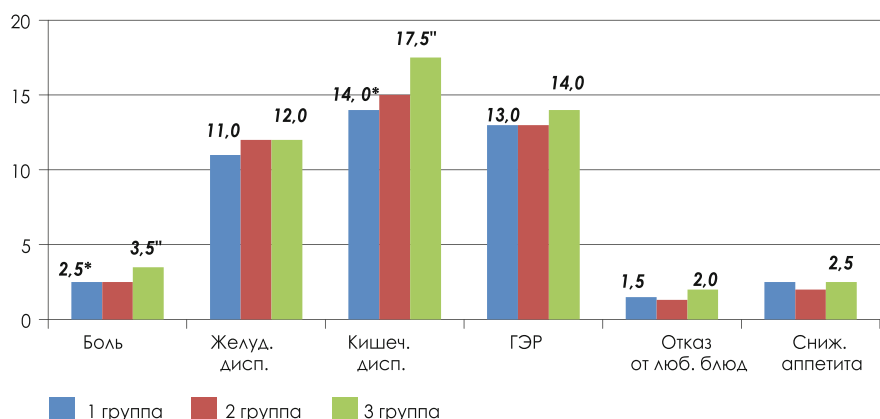


Рисунок 3. Сравнение показателей ЖКТ-симптомов по данным GIQLI у больных первой, второй, третьей групп через пять лет после ХЭ.

Примечание: p — критерий Манна-Уитни, * — достоверные различия между показателями первой и третьей группы; $p < 0,05$; " — достоверные различия между показателями второй и третьей групп; $p < 0,05$.

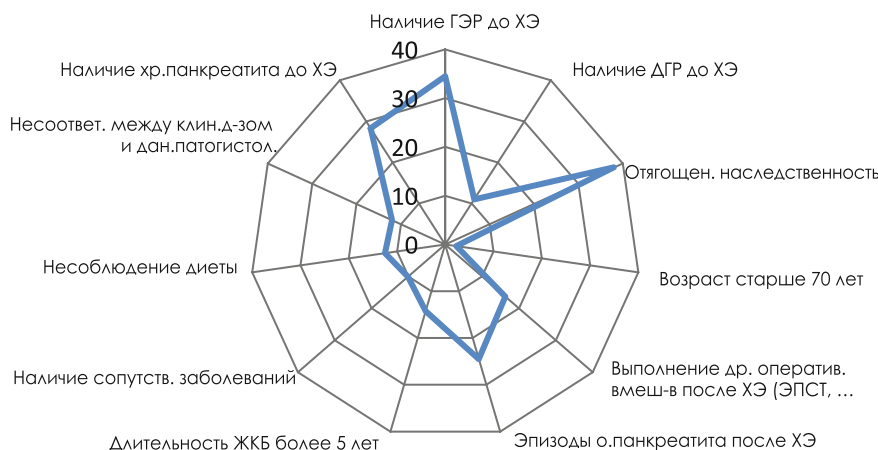


Рисунок 4. Взаимосвязь факторов и низких суммарных показателей КЖ по GIQLI (менее 100) у больных второй группы (отношение шансов; $p < 0,05$).

третьей группы по сравнению с показателями первой и второй групп ($p < 0,05$). Мы объяснили это тем, что у них была выявлена сниженная функция ЖП до ХЭ, и связанное с этим меньшее количество органической патологии — нет холедохолитиаза, стеноза БДС, обострения хронического панкреатита. Кроме того, достоверно реже был диагностирован гипотонус СО, не было выявлено признаков прогрессирования хронического панкреатита по сравнению с больными первой и второй групп. Также после ХЭ у третьей группы больных в анамнезе отсутствовали данные о стационарном лечении, связанном с обострением хронического панкреатита, развитием стеноза БДС и холедохолитиаза. Более половины больных третьей группы (52,8 %) соблюдали диету до проведения ХЭ, что достоверно выше по сравнению с больными первой группы ($p < 0,05$).

Была выявлена взаимосвязь между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие ГЭР до ХЭ (ОШ = 34,5; $p < 0,01$), наличие ДГР до ХЭ (ОШ = 11,0; $p < 0,05$), отягощенная наследственность по ЖКБ (ОШ = 38,0; $p < 0,01$), возраст старше 70 лет (ОШ = 2,33; $p < 0,05$), наличие сопутствующих заболеваний (ОШ = 10,1; $p < 0,05$), выполнение других оперативных вмешательств после ХЭ (ЭПСТ, холедоходуоденоанастомоз и др.) (ОШ = 11,14; $p < 0,05$), эпизо-

ды острого панкреатита после ХЭ (ОШ = 24,5; $p < 0,01$), длительность ЖКБ более пяти лет (ОШ = 14,2; $p < 0,05$), несоблюдение диеты (ОШ = 12,5; $p < 0,01$), несоответствие между клиническим диагнозом и данными патогистологии и осмотра макропрепарата (ОШ = 12,0; $p < 0,05$), наличие хронического панкреатита до ХЭ (ОШ = 23,1; $p < 0,01$).

Не было выявлено взаимосвязи между низкими показателями КЖ по данным GIQLI и следующими факторами: наличие осложнений ЖКБ или острого калькулезного холецистита (ОШ = 2,7; $p > 0,05$), наличие множественных камней (ОШ = 1,3; $p > 0,05$), наличие одиночных камней (ОШ = 0,4; $p > 0,05$), наличие измененной стенки ЖП по данным патогистологии (ОШ = 2,0; $p > 0,05$).

Выводы

1. В структуре заболеваемости через пять лет после ХЭ преобладают функциональные нарушения ЖКТ в виде ДГР, ДСО.
2. В ряде случаев проводятся необоснованные холецистэктомии.
3. КЖ у больных через пять лет после ХЭ снижается за счет гастроинтестинальных симптомов (болевого синдрома, желудочной диспепсии, кишечной диспепсии), обусловленных развитием ДСО, ДГР, а также прогрессированием хронического панкреатита вследствие выпадения физиологической функции ЖП.

4. Наилучшие показатели КЖ через пять лет после ХЭ получены у больных, подвергшихся плановой ХЭ с симптомным течением ЖКБ вследствие меньшей частоты выявления у них ДСО в виде гипотонуса СО и отсутствия органических нарушений на фоне сниженной функции ЖП до ХЭ.
5. Выявлены факторы риска, ассоциированные со снижением КЖ у больных через пять лет после ХЭ.

Список литературы

1. Минушкин О. Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога / О. Н. Минушкин // *Лечащий врач*. — 2015. — № 2. — С. 40–47.
2. Циммерман Я. С. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман, Т. Г. Кунстман // *Клиническая медицина*. — 2006. — № 8. — С. 4–11.
3. Максимов В. А. Билиарная недостаточность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. А. Максимов, А. Л. Чернышов, В. А. Неронов, В. А. Пархоменко // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии*. — 2006. — № 1. — С. 6–11.
4. Григорьева И. Н. Качество жизни у больных желчнокаменной болезнью в отдаленный период после холецистэктомии / Григорьева И. Н., Романова Т. И. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 9. — С. 38–43.
5. Kirk G. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy / G. Kirk, R. Kennedy, L. McKie, T. Diamond, B. Clements // *Surg Endosc.* — 2011. — Vol. 25 (10). — P. 3379–3384.



Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: патогенез, особенности клиники и лечение



Н. Б. Губергриц

Н. Б. Губергриц, д.м.н., проф., проф. кафедры внутренней медицины, президент Украинского клуба панкреатологов, избранный президент Европейского клуба панкреатологов

А. Е. Клочков

Г. М. Лукашевич

П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Diaphragmatic hernia: pathogenesis, clinical peculiarities and treatment

N. B. Gubergrits, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Ukraine

Резюме

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, типах грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Описаны клинические проявления и особенности болевого синдрома. Особое внимание уделено пантопразолу как средству выбора лечения больных, представлены преимущества пантопразола по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы.

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, типы диафрагмальных грыж, патогенез, клиника, лечение.

Summary

The article presents the current concepts of the etiology, pathogenesis, types of diaphragmatic hernia. The clinical features and peculiarities of pain are described. Special attention is paid to pantoprazole as preparation of choice for patients' treatment; the advantages of the pantoprazole in comparison with other proton pump inhibitors are presented.

Key words: diaphragmatic hernia, diaphragmatic hernia types, pathogenesis, clinical features, treatment.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — хроническое рецидивирующее заболевание, при котором через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) периодически может смещаться кардиальный отдел пищевода, фундальный отдел желудка, иногда другие органы брюшной полости (петли кишки, сальник и др.) [18].

Основными механизмами развития ГПОД считают [18]:

- несостоятельность соединительнотканых структур, участвующих в образовании пищеводно-желудочного соединения;
- значительное повышение внутрибрюшного давления;
- повышение двигательной активности пищевода (гипермоторная дискинезия).

Различают три типа ГПОД:

1. аксиальная (осевая) грыжа характеризуется тем, что абдоминальная часть пищевода, кардиальный и фундальный отделы желудка при повышении внутрибрюшного давления могут свободно проникать («скользить») в грудную полость. Такие грыжи часто называют скользящими. Они обусловлены слабым прикреплением пищеводно-желудочного соединения к диафрагме. Скользящие грыжи обычно не ущемляются, а грыжи небольшого размера могут протекать бессимптомно и выявляются только при рентген-исследовании или ФГДС [18] (рис. 1, 2);
2. параэзофагеальные (околопищеводные) грыжи отличаются от аксиальных грыж тем, что абдоминальный (кардиальный) отдел пищевода остается в брюшной

полости, фиксирован в области пищеводного отверстия диафрагмы, тогда как фундальный и (или) антральный отделы желудка, а иногда и другие органы брюшной полости (петли тонкого или толстого кишечника, сальник и др.) могут проникать в грудную полость, располагаясь рядом с пищеводом (т.е. параэзофагеально). Таким образом, параэзофагеальные грыжи образуются при нормальной фиксации пищеводно-желудочного соединения к диафрагме, но при существенном расширении отверстия диафрагмы, в которое могут проникать органы брюшной полости. Параэзофагеальные грыжи встречаются реже, чем аксиальные, могут сопровождаться ущемлением сместившегося органа [18] (рис. 3, 4);

3. смешанные грыжи характеризуются сочетанием признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (рис. 5) [18].

Каждый из перечисленных типов ГПОД может быть временным, преходящим, возникающим только при повышении внутрибрюшного давления (нефиксированная грыжа) и постоянным (фиксированным) выпячиванием того или иного отдела пищевода или желудка в грудную полость [18].

Патогенез боли при ГПОД, безусловно, состоит из ряда компонентов. В его формировании участвуют дистензионный компонент (вследствие растяжения стенок пищевода при рефлюксе содержимого желудка), воспаление (изъязвление) слизистой пищевода, спастический компонент (гипермоторная дискинезия пищевода), ишемический компонент (сдавление грыжевого выпячивания

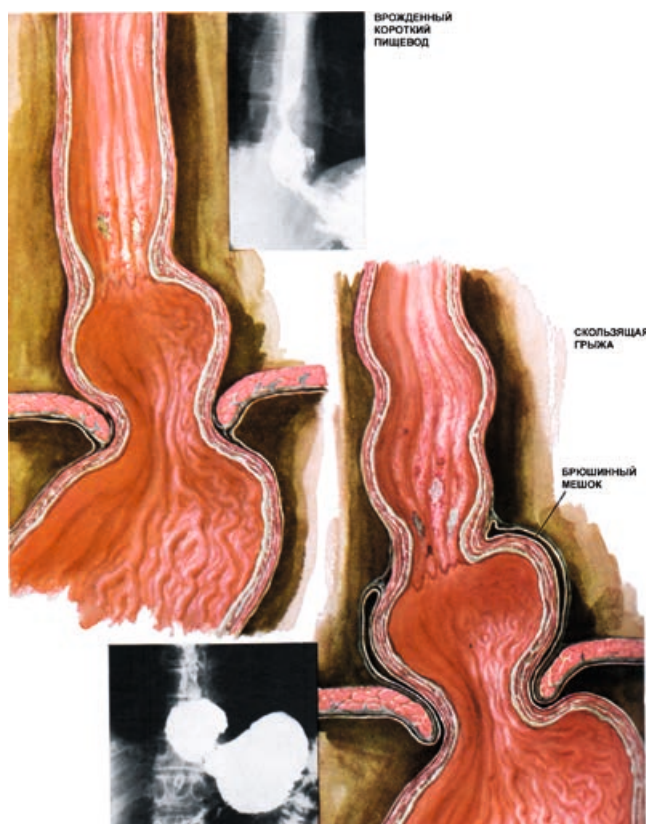


Рисунок 1. Короткий пищевод и аксиальная ГПОД (по F.H. Netter, 2002 [41]).

в области пищеводного отверстия диафрагмы. Особенно выражен последний компонент при ущемлении ГПОД.

При ГПОД возможно развитие как псевдокоронарных, так и коронарных болей, аритмий. Я. Г. Колкин с соавт. (1996) [8] при обследовании более тысячи больных с ГПОД выявили 29 % пациентов с болями, сходными со стенокардией. Среди этих пациентов нормальная ЭКГ зарегистрирована только в 18 % случаев.

ЭКГ-признаки ИБС выявлены в 15 %, диффузные изменения миокарда — в 13 %, отклонение электрической оси сердца влево — в 19 %, вправо — в 2 %, синусовая тахикардия — в 1 %, синусовая брадикардия — в 19 %, желудочковая экстрасистолия — в 8 %, нарушения атриовентрикулярной проводимости — в 2 %, мерцательная аритмия — в 3 % случаев.

Вероятен следующий механизм возникновения боли при ГПОД: правый блуждающий нерв, разветвляясь, направляет часть своих ветвей к задней стенке желудка, часть — к солнечному сплетению. Смещение желудка



Рисунок 2. Рентгенограмма. Аксиальная ГПОД (по Я.Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

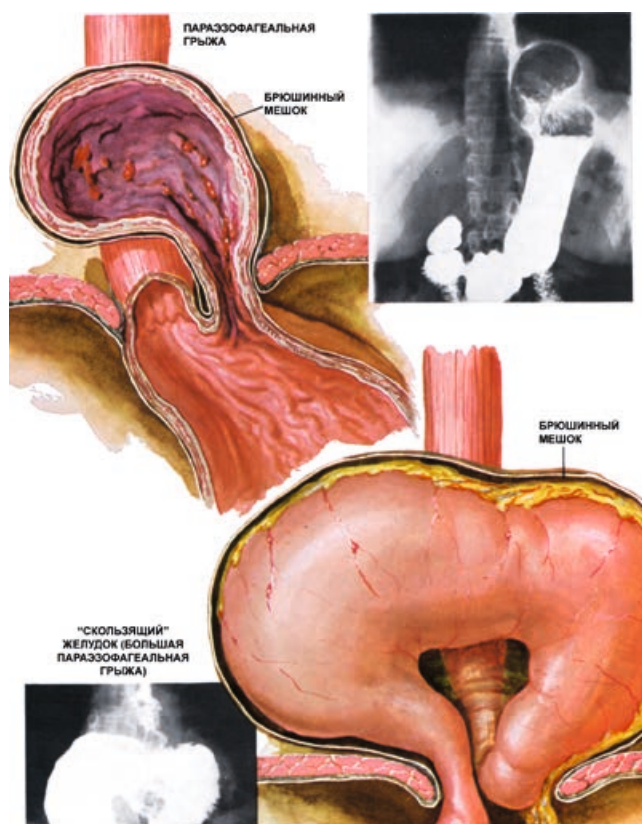


Рисунок 3. Параэзофагеальные ГПОД (по F.H. Netter, 2002 [41]).

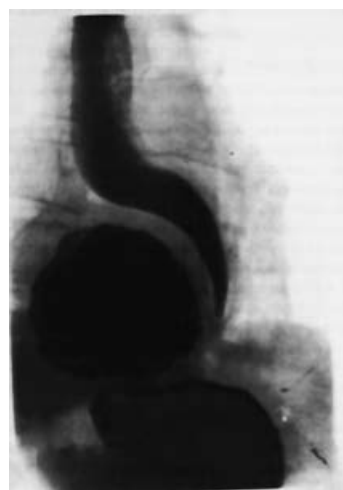


Рисунок 4. Рентгенограмма. Параэзофагеальная ГПОД (по Я.Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

вверх при образовании грыжи сопровождается натяжением ветвей блуждающего нерва, идущих к солнечному сплетению, вследствие чего возникают болевые ощущения. Подобное раздражение блуждающего нерва может привести также к сокращению продольной мускулатуры пищевода и дальнейшему увеличению грыжи, т.е. к образованию «порочного круга» [27].

Соотношение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ГПОД может быть двояким: ГЭРБ может способствовать формированию ГПОД и наоборот [1, 6]. По мнению В. Х. Василенко (1971) [4], у половины больных ГЭРБ обнаруживают ГПОД. В отличие от ГЭРБ без ГПОД, когда доминирующим проявлением является изжога, при ГЭРБ в сочетании с ГПОД преобладает боль [19]. Боль при ГПОД, по данным различных авторов, беспокоит 25–85 % больных [8, 19]. В связи с преобладанием при ГПОД болевого синдрома над диспепсией в настоящей статье мы уделяем больше внимания именно боли.

При ГПОД боль имеет отчетливые особенности. Чаще боль локализуется в эпигастриальной области, она имеет самый различный характер и разностороннюю иррадиацию. Обычно наблюдаются постоянные боли длительностью от нескольких дней до нескольких месяцев, иногда боли исчезают, но вскоре возобновляются опять. Иногда боль смещается ближе к пупку, нередко иррадируя в спину и подреберья. Периодически обостряются в виде кратковременных приступов, принимают опоясывающий характер, причем иррадиация может быть сильнее, чем местная боль. Последняя — диффузная, глубокая, резко усиливающаяся в период обострений, иногда сопровождается обморочными состояниями. Боль имеет самый разнообразный оттенок: сверлящий, жгучий, острый, тупой. Лежание на спине и стояние на ногах усиливают боль. Больной инстинктивно ищет положение, уменьшающее боль, чаще «застывая» на левом боку. Болевой приступ, как правило, резко окрашен эмоционально, сопровождается вазомоторными реакциями, страхом смерти. Нередко приступ боли сопровождается рвотой вначале пищей, а затем слизью и желчью. Иногда рвотные массы содержат примесь крови. Рвота сменяется тошнотой и резким усилением обычно имеющейся отрыжки. Этому может сопутствовать падение температуры, учащение мочеиспускания, похолодание конечностей. Пульс частый, слабый, мягкий. Приступ может оборваться также внезапно, как и начался. Чаще всего, однако, после некоторого перерыва он повторяется, и начинается длинная цепь рецидивов, иногда постепенно ослабевающих. После приступа — разбитость, депрессия, слабость [8].

Боль характерна для «кардиальной маски» ГПОД, тем более что приступы болей могут сопровождаться изменениями на ЭКГ (см. выше). Многие из пациентов с ГПОД годами лечатся по поводу стенокардии, и лишь постоянное отсутствие соответствующих изменений на многократно проводимых ЭКГ приводит к дальнейшим поискам причин сердечных нарушений, иногда с обнаружением хиатусной грыжи [8, 14, 21, 25].

Для дифференциальной диагностики различных заболеваний пищевода, сопровождающихся болью, целесообразно пользоваться критериями, представленными в табл. 1.

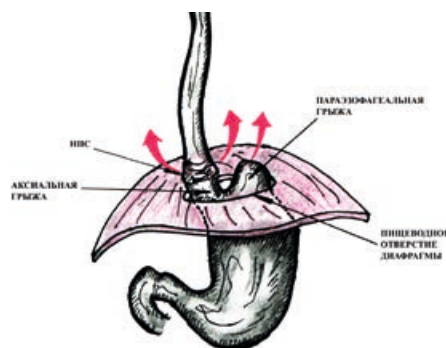


Рисунок 5. Схематическое изображение смешанной ГПОД, для которой характерно сочетание признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (по Г.Е. Ройтбергу с соавт., 2007 [18]).

Лечение ГПОД подразумевает, прежде всего, лечение эзофагита, устранение гастроэзофагеального рефлюкса, т.е. соответствует лечению ГЭРБ (см. ниже). Оперативное лечение целесообразно при неэффективности консервативной терапии, невозможности длительного медикаментозного лечения, развитии осложнений, сочетании ГПОД с другими заболеваниями брюшной полости, требующими хирургического вмешательства (ЖКБ и др.), больших размерах ГПОД в сочетании с дыхательной недостаточностью, нарушением сердечной деятельности. Чаще выполняют эзофагофундопликацию, а при рубцовом стенозе пищевода — его резекцию [8, 18].

Основные направления лечения ГЭРБ [7]:

- уменьшение агрессивности рефлюксата;
- уменьшение времени контакта слизистой оболочки пищевода с рефлюксатом путем уменьшения частоты и длительности эпизодов рефлюкса;
- повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Прежде всего необходимо дать больному рекомендации по изменению образа жизни и питания. Пациенту необходимо спать с приподнятым головным концом кровати не менее чем на 15 см; после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться; не носить тесную одежду и тугие пояса; избегать поднятия тяжестей более 8–10 кг, перенапряжения брюшного пресса и работы, связанной с наклонами туловища вперед; бороться с избыточным весом; бросить курить [7].

Таблица 1
Зависимость характера болей от механизма возникновения
(по В.С. Голочевской, 2009 [5])

Характер боли	Заболевания
Приступообразные (ангиноподобные) загрудинные боли раздрающего характера, иррадирующие в шею, челюсть, спину. Могут сопровождаться вегетативными проявлениями (ощущением жара, потливостью, дрожью в теле). Купируются нитроглицерином, глотком воды, анальгетиками	Дискинезия пищевода Ахалазия кардии ГПОД ГЭРБ
Загрудинные боли жгучего характера, усиливающиеся в горизонтальном положении или наклоне туловища вперед. Купируются переменой положения тела, антацидами	ГЭРБ
Постоянные тупые или жгучие боли за грудиной	Ахалазия кардии Дивертикулиты Опухоли пищевода
Одинофагия (болезненность при глотании)	Эзофагиты Язва пищевода
Загрудинная боль с чувством распирания в эпигастрии и нехватки воздуха, проходит после отрыжки	Аэрофагия

Рекомендуют частое дробное питание, ограничение объема пищи и некоторых пищевых продуктов (животных жиров, шоколада, кофе, грубой клетчатки, газированных напитков, острых и пряных продуктов, свежего хлеба, мучных изделий и др.). После приема пищи в течение не менее трех часов следует находиться в вертикальном положении. Ужин должен быть легким и не позднее, чем за 2–3 часа до сна. Следует полностью отказаться не только от курения, но и от употребления алкоголя [18].

Необходимо также исключить, а если это невозможно, то уменьшить прием препаратов, которые могут ухудшать течение ГЭРБ, снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера или раздражая слизистую пищевода. К таким препаратам относят метилксантины (эуфиллин, теофиллин, Теодур), холинолитики (атропин, платифиллин, метацин), антидепрессанты (амитриптилин, имизин, флуоксетин, Прозак; флуоксамин — Феварин), нитраты (нитроглицерин, Нитросорбид, Сустак, Тринитролонг), β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол), антагонисты кальция (верапамил, нифедипин, дилтиазем), контрацептивы (Траквилар, Марвелон, Микрогинон, Логест), миотропные спазмолитики (Но-шпа, папаверин, Бускопан), НПВП (ибупрофен, индометацин), наркотические анальгетики (Оmnopон, Промедол, Бупренорфин) [7].

При медикаментозном лечении ГЭРБ используют два принципиальных варианта тактики:

1. начинают лечение с применения наиболее мощных антисекреторных средств — ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной или двойной терапевтической дозировке, а после достижения клинического эффекта дозу ИПП снижают до поддерживающей (step-down therapy);
2. назначают поэтапно нарастающую терапию, используя последовательно антациды (альгинаты), а при их неэффективности — блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и, наконец, ИПП (step-up therapy) [4,26].

Безусловно, антисекреторная терапия дополняется прокинетиками при выборе любого из двух указанных выше вариантов тактики.

При лечении ГПОД предпочтительной является тактика step-down. При этом лечение начинают с ИПП. Установлено, что для успешного лечения ГЭРБ необходимо, чтобы показатель pH внутри желудка превышал 4,0 в течение 16–18 часов в сутки. Достичь такого результата, применяя H_2 -блокаторы в терапевтических дозах, невозможно. Такой результат могут обеспечить только ИПП. Это основное преимущество этих препаратов. Кроме того, ИПП не требуют повышения доз в процессе лечения, имеют четко установленный механизм действия, обладают антихеликобактерными свойствами, при лечении используется простой режим дозирования (1–2 раза в сутки), они хорошо переносятся, а частота побочных эффектов низка [22].

Стандартная доза омепразола — 20 мг утром и вечером или 40 мг однократно; лансопразола — 30 мг два раза в сутки или 60 мг однократно; пантопразола — 40 мг два раза

в сутки или 80 мг однократно; рабепразола — 10 мг два раза в сутки или 20 мг однократно; эзомепразола — 20 мг два раза в сутки или 40 мг однократно. При необходимости дозы ИПП могут быть увеличены [26].

В 1974 году был синтезирован первый ИПП. С того времени создан целый ряд поколений этих препаратов. Хотя по результатам исследований каждое последующее поколение ИПП отличается «в среднем» более высокой активностью и продолжительностью эффекта, на реальную эффективность того или иного препарата влияют большое количество факторов: индивидуальные особенности секреторного аппарата в целом (т.н. гиперсекреторный статус), рецепторов на поверхности париетальных клеток, а также метаболизма (в т.ч. различная интенсивность микросомального окисления в печени). Следует также учитывать возможность выработки антител к препарату [2, 13, 15].

На фармацевтическом рынке доступен пантопразол.

ИПП различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола — возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильная высокая биодоступность, т.е. она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что прием пищи и антацидов на биодоступность пантопразола не влияет [2, 33].

Пантопразол выпускается в форме таблеток по 20 и 40 мг, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение соляной кислотой в желудке. После перорального приема пантопразол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопразола при пероральном приеме составляет 77% [34]. Для парентерального введения используют флаконы, содержащие 40 мг пантопразола.

Пантопразол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз [10, 34].

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид, который необратимо блокирует активность протонной помпы, связываясь с молекулами цистина. Пантопразол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопразола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансопразол — 321, 813 и 892 [2]. Пантопразол — единственный ИПП, который связывается с цистином 822, который располагается глубоко в транспортном домене протонной помпы и становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, которые способны устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопразол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП [17, 34].

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления секреции кислоты после приема ИПП. Так, для лансопразола время восстановления желу-

Таблица 2
Взаимодействия различных ИПП с другими препаратами
(по A. Fitton et al., 1996 [34]; S.M. Cheer et al., 2003 [43])

Препараты	Пантопразол	Омепразол	Лансопразол	Эзомепразол	Рабепразол
Противоэпилептические средства Карбамазепин	Нет	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Фенитоин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Диазепам	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Сердечные препараты Метопролол	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Нифедипин	Нет	↑ Абсорбция ↓ Клиренс	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Варфарин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Дигоксин	Нет	↑ Абсорбция	Неизвестно	Неизвестно	↑ Абсорбция
Анальгетические средства Диклофенак	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Напроксен	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пироксикам	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Противодиабетические средства Глибенкламид	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пероральные контрацептивы	Нет	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Неизвестно
Этанол	Нет	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Противоастматические средства Теофиллин	Нет	Нет	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет

дочной секреции составляет около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, а для пантопразола — примерно 46 часов [49]. Т. е. пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избегать «ночного кислотного прорыва» или резкого подъема кислотности рефлюксата при пропуске пациентом очередного приема препарата [12].

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ [9, 40, 44].

В нейтральной среде с умеренной кислотностью (pH = 3,5–7,4) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и особенно рабепразола, при pH = 5,1 полупериод химической активации пантопразола (4,7 часа) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4; 1,5; 0,12 часа соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде (pH = 1,2) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6; 2,8; 2,0; 1,3 минуты соответственно). Более высокая pH-селективность пантопразола означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (pH = 3–5), например, в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов [47].

Таким образом, селективность пантопразола объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП [11, 28, 48]. Эти качества пантопразола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома P450, основными изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8–10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80 %). Пантопразол является исключением: его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопразола после первого применения [2, 24].

У здоровых добровольцев не было отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопразолом и целым рядом других лекарственных средств. Не было отмечено также влияния пантопразола на концентрацию циклоспорина или такролимуса в крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки [34].

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопразола и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении

эффекта других препаратов. Во множестве исследований показано, что пантопразол не влияет на метаболизм клопидогреля, глбенкламида, нифедипина, диазепама, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и широкого круга других препаратов (табл. 2). В связи с этим пантопразол считают наиболее безопасным ИПП [9, 43, 46].

В современных клинических руководствах большинству пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, рекомендуют прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, многие из них также будут принимать клопидогрель и ИПП [29]. Прием пантопразола не ассоциировался с увеличением риска повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих клопидогрель, в связи с тем, что он не ингибирует цитохром P450 2C19, и, напротив, использование других ИПП было ассоциировано с увеличением риска повторного инфаркта миокарда на 40 % в течение 90 дней после выписки [45]. В то же время Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует избегать одновременного приема клопидогреля с другими препаратами, ингибирующими CYP2C 19 (омепразол, эзомепразол) [52].

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики пантопразола у лиц пожилого возраста или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов данных групп нет необходимости в коррекции дозы [16, 43]. Пантопразол в дозе 40–120 мг в сутки при пероральном приеме длительностью до пяти лет хорошо переносился пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая больных с тяжелым циррозом печени [43]. Через два года лечения пантопразолом в дозе 40–80 мг в сутки не отмечалось значительного изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой желудка [43].

При пероральном приеме пантопразол в дозе 40–120 мг в сутки хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее восьми недель), так и при длительном (более четырех лет) лечении [32, 34].

Пантопразол в схемах эрадикационной терапии оказывается более эффективным, чем другие ИПП [9], при этом эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* через четыре недели лечения составляет 88–91 %, а через восемь недель — 98–100 % [33].

Пантопразол быстрее эзомепразола купирует дневные и ночные симптомы ГЭРБ [51].

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопразолом в дозе 20 или 40 мг в сутки в течение 12–24 месяцев и более безопасна и предотвращает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов [20, 23, 32, 36, 42, 43].

Пантопразол купирует проявления бронхоспазма, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом, у большинства больных ГЭРБ (более 80 %) [31, 39, 50].

Пантопразол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений, а также гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств [37].

Пантопразол является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом он обладает оптимальным соотношением цены и эффективности, что важно для наших больных [2].

Таким образом, пантопразол, на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ГЭРБ на фоне ГПОД, когда заболевание нередко отличается упорным течением, резистентностью к терапии [22, 30, 35, 38]. Как правило, больные нуждаются в назначении целого ряда препаратов, метаболизм которых не страдает при приеме пантопразола. Частое развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ при наличии ГПОД также определяет сложность лечения. Выгодные фармакоэкономические характеристики пантопразола также крайне важны в этой ситуации.

Список литературы

1. Аллахвердян А. С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций / А. С. Аллахвердян // Анн. хирургии. — 2005. — № 2. — С. 8–15.
2. Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора / С. В. Бельмер // Лечащий врач. — 2009. — № 7. — С. 14–17.
3. Бордин Д. С. Эффективность маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 15. — С. 1–3.
4. Василенко В. Х. Болезни пищевода / В. Х. Василенко, А. Л. Гребнев, М. М. Сальман. — М.: Медицина, 1971. — 407 с.
5. Голочевская В. С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознавать? / В. С. Голочевская // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 7. — С. 3–4.
6. Исаков В. А. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: восток и запад / В. А. Исаков // Эксперим. клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 2–6.
7. Кислотозависимые заболевания / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Ю. Г. Кузнецов, С. В. Скопиченко. — Киев: ААБ, 2008. — 425 с.
8. Колкин Я. Г. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / Я. Г. Колкин, В. Н. Вечерко. — Тель-Авив: Helsin Trading (Israel) Ltd., 1996. — 208 с.
9. Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола / Ю. А. Кучерявый // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2010. — № 1. — С. 4–5.
10. Лазебник Л. Б. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев // Эксперим. клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 102–104.
11. Лапина Т. А. Безопасность ингибиторов протонной помпы / Т. А. Лапина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 4. — С. 22–28.
12. Логинов А. Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. Ф. Логинов // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 29–33.
13. Лопина О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса / О. Д. Лопина // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 38–44.
14. Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология / И. В. Маев, С. Г. Бурков, Г. А. Юренев. — М.: Литтерра, 2014. — 352 с.
15. Маев И. В. Когда могут быть неэффективными ингибиторы протонной помпы? / И. В. Маев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2010. — № 1. — С. 2–3.
16. Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности применения ингибиторов протонной помпы / А. А. Машарова // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2010. — № 1. — С. 6–7.

17. Рациональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки / Н.Б. Губергріц, П.Г. Фоменко, О.О. Голубова, Н.В. Беляєва // Сучасна гастроентерологія.— 2016.— № 1.— С. 63–81.
18. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебн. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский.— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— 560 с.
19. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению / под ред. Ф.И. Комарова.— М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2007.— 872 с.
20. Степанов Ю.М. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак // Гастроэнтерология.— 2013.— № 3.— С. 133–137.
21. Ткач С.М. Внепищеводные и атипичные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.М. Ткач, И.А. Клярская, А.П. Балабанцева.— Киев: Б.и., 2013.— 165 с.
22. Ткач С.М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.М. Ткач // Гастроэнтерология.— 2014.— № 2.— С. 82–88.
23. Ткач С.М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.М. Ткач // Гастроэнтерология.— 2015.— № 3.— С. 142–146.
24. Ткач С.М. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 1.— С. 50–55.
25. Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гріднев.— Киев: Библиотека «Здоровье Украины», 2014.— 376 с.
26. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.— 816 с.
27. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Чернин.— М.: Медицинское информационное агентство, 2010.— 528 с.
28. Черноусов А.Ф. Повторные антирефлюксные операции / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев // Вестник хирургической гастроэнтерологии.— 2011.— № 3.— С. 4–17.
29. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document / D.L. Bhatt, J. Scheiman, N.S. Abraham [et al.] // Circulation.— 2008.— Vol. 118.— P. 1894–1909.
30. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi et al. // Gastroenterology.— 2008.— Vol. 135.— P. 1383–1391.
31. Asthma and gastroesophageal reflux disease: effect of long-term pantoprazole therapy / C. Calabrese, A. Fabbri, A. Areni [et al.] // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, No 48.— P. 7657–7660.
32. Brunner G. Long term, open label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid peptic disease / G. Brunner, C. Athmann, A. Schneider // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2012.— Vol. 36, No 1.— P. 37–47.
33. The BYK advanced gastric ulcer study (bagus) group. Helicobacter pylori eradication and gastric ulcer healing — comparison of three pantoprazole-based triple therapies / P. Malfertheiner, T. Kirchner, M. Kist [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 17.— P. 1125–1135.
34. Fitton A. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders / A. Fitton, L. Wiseman // Drugs.— 1996.— Vol. 51, No 3.— P. 460–482.
35. GERD: Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease / World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Update October 2015 / R. Hunt, D. Armstrong, P. Katelaris et al. // <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-english-2015.pdf>.
36. Katz P. O. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / P. O. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // Am. J. Gastroenterol.— 2013.— Vol. 108.— P. 308 — P. 328.
37. McNamara D., Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe / D. McNamara, Z. Mahmood // UEGF.— 2004.— P. 31–36.
38. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas et al. // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 101, No 8.— P. 1900–1920.
39. Moore J. M. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? / J. M. Moore, M. F. Vaezi // Curr. Opin Gastroenterol.— 2010.— Vol. 26, No 4.— P. 389–394.
40. Naumburger A. Comparison of two treatment regimens in symptomatically homogenous GERD patient populations: pantoprazole relieves gastrointestinal symptoms significantly better than omeprazole / A. Naumburger, L. Schöffel, A. Gillessen // Gut.— 2004.— Vol. 53, Suppl. 4.— P. A108.
41. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations / F. H. Netter.— New York: Colorpress, 2002.— Vol. 3. Digestive System: p. 1.— 206 p.
42. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial / T. Scholten, C. P. M. Dekkers, K. Schutze [et al.] // Digestion.— 2005.— Vol. 72.— P. 76–85.
43. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders / S. M. Cheer, A. Prakash, D. Faulds, H. M. Lamb // Drugs.— 2003.— Vol. 63, No 1.— P. 101–133.
44. Pilotto A. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients / A. Pilotto, M. Franceschi, G. Leonardo // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13, No 33.— P. 4467–4472.
45. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D. N. Juurlink, T. Gomes, D. T. Ko [et al.] // CMAJ.— 2009.— Vol. 18.— P. 713–718.
46. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy / S. K. Ahlwat, R. Mohi-Ud-Din, D. C. Williams et al. // Dig. Dis. Sci.— 2005.— Vol. 50.— No 11.— P. 2019–2024.
47. Proton pump inhibitors: actions and reactions / J. M. Mullin, M. Gabbello, L. J. Murray et al. // Drug. Disc. Today.— 2009.— Vol. 14, No 13–14.— P. 647–660.
48. Richter J. The refractory GERD patient / J. Richter // World Gastroenterol. News.— 2007.— Vol. 12.— P. 11–13.
49. Sachs G. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors / G. Sachs // Drugs of Today.— 2003.— Vol. 39, Suppl. A.— P. 11–14.
50. Saritas Yuksel E. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain / E. Saritas Yuksel., M. F. Vaezi // Swiss Med. Wkly.— 2012.— Vol. 22.— P. 135–144.
51. Scholten T. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms / T. Scholten, G. Gatz, U. Hole // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2003.— Vol. 18.— P. 587–594.
52. US Food and Drug Administration.— 2009.— Nov. 18.— Доступен с: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm191169.htm>.



Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз / цирроз*

А. Н. Казюлин, д.м.н., проф.

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва
ЦКБ № 2 им. НА. Семашко ОАО РЖД, г. Москва

Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis

Kazyulin A. N.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Central Clinical Hospital No.2 n. a. N.A. Semashko, Moscow, Russia

Резюме

В последние четверть века данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонном росте частоты развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всех странах мира среди различных групп населения, включая подростков и детей. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. В обзоре приводятся последние актуальные данные по развитию, течению, диагностике НАЖБП. Большое внимание уделяется методам первичной и вторичной профилактики заболевания. Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы, воздействуя на модифицируемые факторы риска, препятствовать развитию стеатоза, а при его наличии методами вторичной профилактики предотвратить исход стеатоза в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Особое внимание уделяется применению препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в многофакторном воздействии на состояние печени. В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса (АО ФП «Оболenskoe», Россия), которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, профилактика, урсо-дезоксихолевая кислота, Урдокса.

Summary

In the last quarter of a century, epidemiological studies have shown a steady increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in all countries of the world among various population groups, including adolescents and children. NAFLD is described as a pathological condition characterized by a significant lipid deposition in hepatocytes or liver parenchyma in patients who have no history of alcohol abuse. The review provides the latest relevant data on the development, course and diagnostics of NAFLD. Much attention is paid to the methods of primary and secondary prevention of the disease. The purpose of therapeutic measures in NAFLD is to prevent the development of steatosis, by affecting the modifiable risk factors, and in case of its presence to prevent the outcome of steatosis in non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma by using the secondary prevention methods. Particular attention is paid to the use of preparations of ursodeoxycholic acid (UDCA). The accumulated experimental and clinical data show that UDCA is a drug of pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial effect on the liver. In turn, the drug of choice is Urdoksa (AF Obolenskoe, Russia), which is produced in accordance with GMP criteria, and has a proven pharmaceutical equivalence and bioequivalence with leading UDCA drugs.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatosis of the liver, non-alcoholic steatohepatitis, preventive measures, ursodeoxycholic acid, Urdoksa.

Введение

Актуальность вопроса. В последние четверть века возрастающее внимание медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлено, прежде всего, данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о неуклонном росте ее частоты во всех странах среди различных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических

механизмов НАЖБП, выработку тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

Обзоры. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. Спектр проявлений НАЖБП — от простого стеатоза, некротическо-воспалительных нарушений неалкогольного

стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени [1, 2]. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) характеризуется избыточным накоплением жира в ткани печени (>3 % от массы органа) с развитием жировой дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) отличается наличием воспалительной инфильтрации, очагов повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) и фиброза в окружении стеатоза. Цирроз печени — финальная

*Впервые статья была опубликована в журнале РМЖ. Гастроэнтерология. № 17. С. 1248–1257 в 2017 году.

стадия заболевания с выраженным фиброзом, наличием узлов регенерации и нарушением архитектоники печени.

Этиология и патогенез НАЖБП.

Патогенез НАЖБП является сложным, многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, метаболическим синдромом (МС). В 1998 г. британские исследователи С. Р. Day и О. Ф. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» — стеатогепатит [3]. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [4, 5].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между их синтезом и утилизацией [6]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени; нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [7].

В качестве главного звена механизма развития НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина и др. [8]. Периферическая инсулинорезистентность сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных

жирных кислот, повышенный приток которых к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности. В условиях повышенного притока свободных жирных кислот к печени возрастает роль р-пероксисомного и Q-микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке [9, 10–15]. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов, с накоплением высокотоксичного малонового диальдегида и развитием окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация перекисного окисления, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета- и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени [7, 12, 14–16].

Существенную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы, полиморфизм генов. Так, выявлена ассоциация полиморфизма P148M (Panatin-Like Phospholipase) с НАЖБП — это фактор риска стеатоза и цирроза печени, особенно при наличии инсулинорезистентности и ожирения [17]. Варианты полиморфизма PNPLA3I148M и NCAN rs 2228603 ассоциированы с увеличенным риском гепатоцеллюлярной карциномы [18].

Микробиота ЖКТ участвует в деконъюгации желчных кислот и расщепляет пищеварительные ферменты (стеролы и стероиды, включая холестерин, андрогены и эстрогены). Кишечная эндотоксемия при синдроме избыточного бактериального роста и/или дисбактериоз кишечника игра-

ют одну из ведущих ролей в патогенезе и прогрессии НАЖБП вплоть до цирроза печени, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности [19, 20]. Доказана роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток, активирует через TLR 4-рецепторы иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [21].

Диагноз НАЖБП подразумевает наличие четырех критериев [22].

1. Стеатоз печени по данным методов визуализации: ультразвукового исследования брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, ультразвуковой эластометрии и т. д. или гистологического исследования.
2. Отсутствие в анамнезе злоупотребления алкоголем. Диагноз НАЖБП устанавливается по результатам сбора анамнеза и при исключении злоупотребления алкоголем (более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин) в течение длительного времени (2-летнего периода до гистологического исследования печени).
3. Исключение конкурирующих этиологических заболеваний, которые могут приводить к развитию стеатоза печени.
4. Отсутствие других сопутствующих хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные заболевания, α₁-антитрипсиновая недостаточность, болезни накопления, лекарственные поражения печени).

Эпидемиология НАЖБП. Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10–45 % [23–26]. При этом количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [27, 28]. В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени в США за 1988–2008 гг. Распространенность гепатитов В и С и

алкогольного гепатита практически не изменилась, в то время как доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1 % [29]. В России первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG L 01903) проведено в 2007 г. Это было открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение на базе 208 клинических центров. Общая продолжительность исследования составила 8 мес. (с марта по ноябрь 2007 г.) с включением в анализ 30754 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники с субъективными признаками заболевания печени или отсутствием таковых. Средний возраст участников исследования — 47,8±16,4 года. Распространенность НАЖБП среди лиц, включенных в исследование, составляла 27,0%, среди которых у 2,9% пациентов имелось заболевание на цирротической стадии, у 80,3% — на стадии стеатоза, у 16,8% — на стадии стеатогепатита. Распространенность НАЖБП в разных возрастных группах была следующей: 18–29 лет — 287 (3,5%), 30–39 лет — 691 (8,3%), 40–49 лет — 1960 (23,6%), 50–59 лет — 2582 (31,1%), 60–69 лет — 1508 (18,1%), 70–80 лет — 1014 (12,2%). Наиболее распространенными факторами риска в популяции больных с НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридрихсену) — у 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — у 69,9% и гиперхолестеринемия — у 68,8% [7, 30]. В ходе исследования был обнаружен крайне печальный факт: лишь у 3,6% больных с НАЖБП заболевание было выявлено по данным анамнеза, у остальной части больных «болезнь-невидимка», как ее называли авторы, никак не проявляла себя [30].

В 2013–2014 гг. в 16 городах РФ было проведено более масштабное эпидемиологическое наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В исследование были включены 50145 человек, из них 18846 мужчин (средний возраст 48,2±17,2 года) и 31299 женщин (средний

возраст 54,7±15,7 года). Полученные результаты свидетельствуют о крайне неблагоприятной тенденции по сравнению с результатами семилетней давности. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП увеличилась с 27 до 37,3%, доля НАСГ в структуре НАЖБП возросла с 16,8 до 24,4% [31].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». По результатам исследования отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев — 1461 из 4768. Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке (n=4768) была следующей: на первом месте НАЖБ — 7,4%; затем алкогольная болезнь печени — 6,9%, гепатит С — 6,7%; гепатит В — 1,9%, лекарственное поражение печени — 0,82%, аутоиммунный гепатит — 0,78%, холестатические заболевания печени — 0,69%, другие заболевания печени — 5,4% [32].

Прогноз НАЖБ. В печени прогрессирует в НАСГ, при НАСГ у 20 (37%) больных заболевание прогрессирует до выраженного фиброза, у 5 (25%) — трансформируется в цирроз печени, причем развитие гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается приблизительно у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение 10 лет [17, 33]. Фиброгенез — широко распространенный и универсальный процесс, представляющий конечный путь хронического воспаления и повреждения различных тканей (в т. ч. в гепатобилиарной системе и сердечно-сосудистой системе). Терапевтические подходы к лечению больных с фиброзом ограничены воздействием на этиологические факторы, иммуносупрессивной терапией и трансплантацией органов. Поэтому так важна своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП, когда состояние потенциально обратимо (в т. ч. фиброз) [22]. Серьезность проблемы профилактики канцерогенеза подтверждают результаты эпидемиологических ис-

следований, свидетельствующие, что по частоте встречаемости гепатоцеллюлярная карцинома занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире [31, 34].

Первичная и вторичная профилактика НАЖБП

Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы путем воздействия на модифицируемые факторы риска препятствовать развитию стеатоза, при его наличии проводить вторичную профилактику исхода стеатоза в НАСГ, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Данный подход имеет существенное не только медицинское, фармакоэкономическое, но и социальное значение, учитывая широкую распространенность патологии и неблагоприятные прогнозы при ее прогрессировании. В связи с этим основными методами первичной профилактики являются контроль массы тела, соблюдение диетических рекомендаций, активный образ жизни, отказ от вредных привычек, контроль уровня глюкозы в крови и липидного профиля, кишечного микробиоценоза, отмена гепатотоксичных препаратов и адекватная терапия сопутствующих заболеваний [31, 34].

В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП различных факторов, наносящих множественные «параллельные удары», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые ложатся в основу рекомендаций.

Интересным с точки зрения лечения НАЖБП является вопрос о применении препаратов с цитопротективной активностью. Для определения актуальности проблемы был проведен поиск в системе PubMed за период с 01.01.13 по 25.07.14 и обнаружено: 364 публикации с ключевым словом

hepatoprotective effect, 444 — с ключевым словом *cytoprotective effect*, 137 — с ключевыми словами *Phosphatidylcholine + liver*, 95 — с ключевыми словами *Ademetionine + liver*, 55 — с ключевыми словами *Silibinin + liver* и наибольшее число статей — 181 — содержали ключевые слова *Ursodeoxycholic acid + liver* [35].

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения уходят корнями в глубь веков китайской медицины. Считается, что современному взгляду на влияние желчных кислот на органы пищеварения положил начало в 1902 г. немецкий исследователь О. Hammarsten, когда выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи урсodeзоксихолевою кислоту (УДХК) в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. Т. Kanasa-wa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с желчнокаменной болезнью. В процессе лечения таких пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [36–38].

Известно, что желчь человека содержит соли хенодезоксихолевой, холевой и дезоксихолевой кислот. Также она содержит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5 % от общего пула желчных кислот [36, 37, 39, 40]. УДХК — третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты — продукта бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает образование токсичных для печени мицелл [36]. В эксперименте на моделях животных показано, что при использовании УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут содержание токсичных желч-

ных кислот снижается, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [36, 37, 40].

При приеме внутрь УДХК всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке — посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. Конъюгаты всасываются в терминальном отделе тонкой кишки, вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48 % общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50–75 %. Около 50–70 % препарата выводится с желчью [16, 36, 41].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник [16].

Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в множественных эффектах на состояние печени [1, 4, 16, 30, 31, 36–52].

Антиапоптотический эффект включает: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, активацию рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С с блокадой активации

каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО-α; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственное связывание УДХК с ДНК.

Антифибротический эффект включает: уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптотических телец; уменьшение дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственное угнетение перисинусоидального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект с разрешением внутридолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза включает: транскрипционную регуляцию каналикулярных транспортных белков; стимуляцию везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков — переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот; модуляцию апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляцию холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перилиарные сплетения); индуцирование холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляцию структуры и состава

богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са²⁺-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Литолитический эффект включает: уменьшение содержания холестерина в желчи и снижение ее литогенности; стимуляцию выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшение кишечной абсорбции холестерина; снижение синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы; увеличение постпрандиальной сократимости желчного пузыря.

Цитопротективный эффект с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са²⁺-зависимой а-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл

с токсичными желчными кислотами (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагаемое влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков; активацию рецепторов эпидермального фактора роста и за счет этого образование в гепатоцитах сигналов, направленных на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Гипохолестеринемический эффект включает: снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции CYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы.

Иммуномодулирующий эффект с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления включает: снижение пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижение атаки иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь IgM, на клетки печени, что уменьшает продукцию аутоантител — оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 2, 6, ФНО-α, ВУА-γ); коррекцию естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; модулирование активации ядерного

рецептора стероидов за счет структурного сходства УДХК со стероидными гормонами.

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, таким образом, можно предположить, что препарат имеет дополнительный кардиопротективный эффект.

Дифференцированный эффект на регенерацию гепатоцитов включает: стимуляцию митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных; торможение пролиферации клеток гепатомы человека.

Противовоспалительный эффект включает: снижение продукции провоспалительных цитокинов, фагоцитоза, перекисного окисления; снижение патологической активации циклооксигеназы-2 под влиянием литогенности желчи, уменьшающейся за счет литолитического и холеретического эффектов.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы включает: торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; нейропротективное действие; индукцию CYP3A4 в печени; проникновение через гематоэнцефалический барьер и непосредственное ингибирование синтеза оксида азота клетками микроглии.

Противоопухолевой эффект: блокирование «диких» типов Ras; подавление на раковых клетках циклооксигеназы-2.

Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR 5, который стимулирует выработку инкретинных (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезидного X-рецептора. УДХК, служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2–3 нед.) и долгосрочные (при длительном применении) [48]. Краткосрочные эффекты: холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов — снижение уровня маркеров холестаза: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов — снижение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующего механизма — снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома: у-глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования; антифибротического механизма — снижение маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни. На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week в мае 2011 г. в Чикаго, С. К. Argo [53] в каче-

стве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал эссенциальные фосфолипиды и УДХК.

Применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и выраженности стеатоза и воспаления, по данным гистологического исследования печени. В плацебо-контролируемом исследовании 126 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ принимали высокие дозы препарата УДХК (28–35 мг/кг/сут) или плацебо в течение одного года. В группе получавших УДХК выявлено отчетливое и достоверное снижение уровней АЛТ, у-глутамилтранспептидазы, содержания глюкозы; с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза при практическом отсутствии изменений в плацебо-группе [54].

В проспективном исследовании 30 пациентов без СД, гипертонии или гиперлипидемии с подтвержденным НАСГ методом биопсии получали препарат УДХК 15 мг/кг/день в течение 6 мес. Отмечено снижение уровней трансаминаз, повышение значений липопротеинов высокой плотности ($42,9 \pm 7,1$ против $45,5 \pm 9,8$; $P=0,037$) и Апо A₁ ($127,6 \pm 17,7$ и $135,9 \pm 22,2$; $P=0,02$). Соотношение Апо B/a₁ имело тенденцию к снижению, значительно уменьшилась толщина интимы сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ и $0,47 \pm 0,12$; $p=0,001$) [55].

В другом РКИ УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина, противодействовала липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, у-глутаматтрансферазы, общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани [56]. По данным отечественного исследования, применение препарата УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, у-глутаматтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления [30].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова в исследование было включено 30 пациентов с НАСГ (1-я группа), которые получали препарат УДХК в дозе 20 мг/кг/сут в течение 90 дней, и 30 больных (2-я группа), которые получали препарат УДХК в той же дозе в комбинации с лактулозой (25 мг/кг/сут). В обеих группах был получен достоверный клинический и биохимический ответ, выражавшийся в снижении уровня трансаминаз, общего холестерина и триглицеридов. Результаты лечения не различались в группах монотерапии УДХК и комбинированного лечения (УДХК + лактулоза) [57].

Соответственно в обзоре литературы, посвященном анализу гайдлайнов разных стран по ведению пациентов с НАЖБП, была положительно оценена возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [58].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени, дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [31], что является фактором первичной и вторичной профилактики не только НАЖБП, но и сердечно-сосудистой патологии.

Как было показано выше, имеется отчетливая связь прогрессии НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы. Ряд работ свидетельствуют, что УДХК и ее производные вызывают апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Японские авторы рассчитали приблизительную эквивалентную дозу УДХК для профилактики рака печени у человека. Хемофилактический эффект УДХК в модели на крысах развивался при концентрации данного вещества в ткани печени примерно 50 нмоль/г. Для достижения подобной концентрации в ткани печени человека доза при пероральном приеме должна, по мнению авторов, составлять около 600 мг/сут [60]. Получены данные, что УДХК способна подавлять развитие гепатоцеллюляр-

ной карциномы в фазу инициации или на стадии опухоли небольших размеров [59].

Комбинация УДХК и статинов. Наиболее важным с точки зрения перспективы использования УДХК при НАЖБП является то, что она улучшает течение ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение и дислипидемия: способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы статинов, а в комбинации со статинами улучшает течение НАЖБП, способствует профилактике гепатоцеллюлярной карциномы [30, 49, 61–64]. В связи с этим в недавних российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП обсуждается возможность применения УДХК в комплексной терапии [7].

Изофермент СУР3А4 предположительно метаболизирует около 60% всех лекарственных препаратов. Это основной цитохром печени и кишечника, на его долю приходится до 60% от общего количества цитохромов. Активность этого изофермента может изменяться под влиянием ряда препаратов, в т. ч. статинов — аторвастатина и симвастатина. Побочные эффекты на фоне приема статинов могут быть обусловлены взаимодействием с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися с помощью данной системы. УДХК является индуктором СУР3А4, т. е. повышения токсичности и частоты побочных реакций на фоне комбинированной терапии статинами и УДХК не может произойти [47].

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата УДХК» показало, что сочетание УДХК и статинов приводит к более существенному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, чем монотерапия статинами. Вторичный анализ результатов исследования выявил, что достоверное снижение этих показателей происходит у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Также выявлено,

что прием УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p < 0,005$). Вторичный анализ результатов исследования показал, что у пациентов с НАСГ комбинация препарата УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов [65–67].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова было проведено исследование, в которое вошли 60 пациентов с доказанным МС. НАЖБ выявлялась у 100% включенных в исследование пациентов, что подтверждает предположение о том, что жирная печень является обязательным критерием МС. У половины пациентов выявлялся НАСГ, т. е. повышенный уровень печеночных трансаминаз. Если было трехкратное превышение верхней границы нормы, назначался препарат УДХК в рекомендуемой дозировке (15 мг на 1 кг массы тела). Через 3 мес. уровень трансаминаз «прятался» в рамки дозволенных значений, т. е. не превышал трехкратной верхней границы нормы, что давало возможность присоединения статинов к терапии, причем в дозе меньше рекомендуемой. Соответственно совместное применение статинов и препарата УДХК приводило к улучшению показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз [1].

В другом отечественном РКИ наблюдалось 87 больных с МС и НАСГ, 66 пациентам назначался препарат УДХК в суточной дозе 15 мг/кг в течение 8 нед., контрольную группу составил 21 пациент, которые не получали препарат УДХК, все больные получали лекарственные средства, не оказывающие влияния на углеводный и липидный обмен. Под контролем липидного спектра назначали статин (симвастатин 20 мг/сут). По сравнению с контрольной группой в основной группе отмечено более выраженное снижение гиперинсулинемии, уровня лептина, количества атерогенных фракций липидов

и коэффициента атерогенности путем снижения уровней трансаминаз, ГГТ, ЩФ [68].

В Методических рекомендациях Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» предложена схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени. Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, рекомендуется начинать лечение с назначения препарата УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется включить в терапию статины. При этом доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает 3-х норм, то пациентам с патологией печени (в т. ч. НАЖБП) с высоким уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статинами и препаратами УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела курсом от 3-х до 6 мес. или до нормализации уровня трансаминаз. При необходимости могут проводиться повторные курсы гепатопротективной терапии УДХК в стандартной дозе в течение 3–6 мес. [69].

Препараты УДХК. В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) урсодезокси-холевая кислота были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК Урсо (Tokyo Tanabe Co., Япония), появившийся в РФ позже дженериков и ушедший с российского рынка в 2002 г., в настоящее время Urso присутствует только на фармрынках Японии и Канады. Надо отметить, что не все препараты УДХК соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам, они не демонстрируют в клинической практике сопоставимого терапевтического эффекта [38, 70–73].

Существенное влияние на качество препарата оказывает качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства не только дженериков, но и оригинальных препаратов, поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме — странах, которые, по данным ВОЗ, являются основными поставщиками контрафактной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [74].

Соответственно появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке вызывает необходимость оценки их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же МНН, у производителей новых дженериков отсутствует [75]. Причем, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [49, 76]. Поэтому вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно, такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В [75], но имеют существенное значение для практических врачей, создавая ориентиры для правильного выбора препарата с позиций терапевтической эффективности.

Исходя из вышеизложенного, внимание клиницистов должен привлечь отечественный лекарственный препарат Урдокса (АО ФП «Оболенское»), обладающий характеристиками, по-

зволяющими считать его препаратом выбора на любом этапе медицинской помощи больным с НАЖБП и другими заболеваниями печени. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana, Италия) по стандартам GMP, применяемым в РФ. Благодаря доступной цене препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках МНН УДХК [38, 73, 75]. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных препаратов. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше трех лет.

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [75, 77]. Так, при изучении биоэквивалентности препаратов у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (действующее вещество — УДХК) производства АО ФП «Оболенское» (Россия) после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК; в качестве препарата сравнения использовали препарат производства «Д-р Фальк Фарм ГмбХ» (Германия) в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препаратов производства АО ФП «Оболенское» (Россия) и «Д-р Фальк Фарм ГмбХ» (Германия) практически одинаковы, это позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [75]. Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов Урдокса, Урсофальк и Урсосан является не только одинаковое количество активного вещества в одной капсуле, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов [46].

Восьмилетний опыт применения препарата Урдокса пациентами с различной патологией гепатобилиарной

системы продемонстрировал его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. Так, исследователи из Санкт-Петербурга наблюдали за 53 больными с НАЖБП. Группа из 15 пациентов с жировым гепатозом получила монотерапию метформином в точной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. Вторая группа из 16 больных НАСГ получала метформин в комбинации с эссенциальными фосфолипидами в общепринятых дозах в течение 6 мес. Третья группа из 16 пациентов с НАСГ наряду с метформином получала Урдоксу в дозе 5 мг/кг, распределенной на 3 приема в течение 6 мес. К окончанию лечения в 3-й группе было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$) за счет улучшения эндотелийзависимой вазодилатации. По данным Фибро/АктиТеста отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности процесса, причем у лиц со стадией фиброза F_1 и минимальной активностью некро-воспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов с НАСГ с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степенью активности процесса отмечались достоверная положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия, уменьшение признаков воспаления и фиброзных изменений по данным Фибро/АктиТеста. У больных с формированием фиброза F_3 и высокой степенью активности процесса отмечено достоверное улучшение показателей Фибро/АктиТеста. У больных, получавших метформин и эссенциальные фосфолипиды, существенного улучшения показателей не выявлено [78].

В дальнейшем были опубликованы результаты исследования, включившего 196 пациентов с МС, НАЖБП, дислипидемией и повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов, не корригируемым гиполипидемической диетой на протяжении трех месяцев. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа с НАЖБП на стадии жирового гепатоза (100 человек), 2-я группа с НАЖБП на стадии НАСГ (96 человек), которые были разделены, в свою очередь, на подгруппы: а — исследовательские

и б — сравнения. Все получали 6-месячный курс лечения. В подгруппе 1а назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут совместно с эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке в комбинации с препаратом Урдокса из расчета 15 мг/кг, в подгруппе 1б (подгруппа сравнения) проводилась терапия аторвастатином и эссенциальными фосфолипидами. В подгруппу 2а вошли больные с уровнем АСТ и АЛТ, не превышающим 3-х норм, получавшие статины, эссенциальные фосфолипиды и препарат Урдокса из расчета 17 мг/кг, в подгруппе 2б (подгруппа сравнения) назначали комплекс аторвастатина в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. Наиболее выраженный положительный результат — отсутствие формирования синдрома цитолиза и более быстрая и значимая нормализация показателей липидного спектра — достигался при сочетанном применении аторвастатина, эссенциальных фосфолипидов и препарата Урдокса. У 15% пациентов подгруппы 1б выявлялось нарастание активности трансаминаз, имевшее преходящий характер. Во 2-й группе выявлено, что для поддержания продолжительного гиполипидемического эффекта действенной оказалась только комбинированная терапия, включавшая препарат Урдокса и способствовавшая достоверному уменьшению активности гепатита и улучшению показателей липидограммы. В данной подгруппе отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии, что отражало не только опосредованное вазодилатирующее действие Урдоксы, но и улучшение дилатирующей функции сосудов за счет нормализации эндотелийзависимой вазодилатации [79].

Еще в одном исследовании наблюдались 36 пациентов со стеатозом печени, ассоциированным с МС: пациенты основной группы (n=21) получали препарат Урдокса в дозировке 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2-х мес.; пациенты контрольной группы (n=15) получали гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение двух месяцев. У пациентов основной группы после проведенного курса лечения выявлено снижение уровня

АЛТ (с $63,1 \pm 9,7$ ЕД/л до $42,7 \pm 10,6$ ЕД/л, $p < 0,05$), АСТ (с $57,1 \pm 12,5$ ЕД/л до $49,4 \pm 11,4$ ЕД/л, $p < 0,05$) с тенденцией к нормализации массы тела и статистически значимым снижением количества жировой ткани в организме. В контрольной группе динамика показателей была небольшой и статистически недостоверной. По результатам бактериологического анализа фекалий у пациентов отмечалось снижение количества представителей облигатной составляющей микрофлоры. После курса лечения у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, тенденция к повышению количества бактероидов и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. В контрольной группе пациентов статистически значимых различий между показателями до и после лечения не выявлено [80].

Выявлена высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Урдокса при ряде других патологий: функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди [75, 81, 82]; билиарный сладж [73, 83–90]; желчнокаменная болезнь у детей [91]; хронический вирусный гепатит [92]; хронический гепатит в стадии цирроза [93]; холестатические заболевания печени [50]; кардиальная патология [94]. Препарат эффективен как средство профилактики послеоперационного гепаторенального синдрома [95] и нутриционной поддержки при постколрезекционном синдроме [96].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плеiotропного действия с хорошим профилем безопасности. У нее безупречная репутация по цитопротекции. Гепатопротективные свойства УДХК при НАЖБП заключаются в способности: противостоять патологическим процессам, приводящим к жировой дистрофии и прогрессированию в стеатогепатит, фиброз и, в дальнейшем, цирроз печени; подавлять развитие гепатоцеллюлярной карциномы в фазу инициации или на стадии опухолей

небольших размеров. Соответственно УДХК является средством первичной и вторичной профилактики НАЖБП. Причем совместное назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и НАЖБП способствует более выраженному клиническому эффекту, позволяет назначать меньшие дозы статинов и купирует либо предотвращает проявления гепатотоксичности.

В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса, которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК. Клиническая эффективность препарата Урдокса в качестве средства профилактики и лечения НАЖБП и других заболеваний органов пищеварения, кардиальной патологии, в хирургической практике доказана в большом числе РКИ.

Список литературы

1. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и статины: кому, когда и как? // *Consilium Medicum*. 2012. № 8. С. 5–9 [Drapkina O.M., Kostjukovich M.V. Metabolicheskij sindrom, nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni i statiny: komu, kogda i kak? // *Consilium Medicum*. 2012. № 8. S. 5–9 (in Russian)].
2. Hae Jin Kim, Hyeong Jin Kim, Kwang Eun Lee et al. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults // *Arch Intern Med*. 2004. Vol. 164 (19). P. 2169–2175.
3. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two «whits»? // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. P. 842–845.
4. Бувверова Е.А., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста // *Российские медицинские вести*. 2014. XIX (3). С. 28–36 [Bueverova E.A., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni u bol'nyh s aterogennoj dislipidemiej: terapevticheskie vozmozhnosti vracha-internista // *Rossijskie medicinskie vesti*. 2014. XIX (3). S. 28–36 (in Russian)].
5. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (5). P. 1836–1846.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести. 2005. С. 205 [Ivashkin V.T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashhih putej. Rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. M.: M-Vesti. 2005. S. 205 (in Russian)].
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *РЖГГК*. 2016. № 2. С. 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskij gastroenterologicheskij associacii // *RZhGGK*. 2016. № 2. S. 24–42 (in Russian)].

8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. № 1. С. 4–13 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. Lipotoksichnost' i drugie metaboličeskie narušeniya pri ožirenii // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2010. № 1. S. 4–13 (in Russian)].
9. Маммаев С.Н., Богомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2007. Т. 17. № 4. С. 30–35 [Mammaev S.N., Bogomedova N.V., Bogomolov P.O., A. I Mazhidov i dr. Citokinovaya sistema pri nealkogol'nom steatogepatite // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2007. T. 17. № 4. S. 30–35 (in Russian)].
10. Adams L.A., Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease // Diabet Med. 2005. Vol. 22(9). P. 1129–1133.
11. Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. Review article: the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 31–36.
12. Begriche K., Igoudjil A., Pessayre D., Fromenty D. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and novel means to prevent it // Mitochondrion. 2006. Vol. 6(1). P. 1–8.
13. Raszeja-Wyszomirska J., Lawnczak M., Marlicz W. et al. Nonalcoholic fatty liver disease — new view // Pol Merkur Lekarski. 2008. Vol. 24 (144). P. 568–571.
14. Serviddio G., Bellanti F., Tamborra R. et al. Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model // Eur J Clin Invest. 2008. Vol. 38(4). P. 245–252.
15. Younossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // Aliment Pharmacol Ther. 2008. Vol. 28(1). P. 2–12.
16. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // Фарматека. 2012. № 2. С. 91–95 [Maev I.V., V'juchnova E.S., Lebedeva E.S., Gvintovkina T.O. Patogeneticheskaja terapija hroničeskix zabolëvanij pečeni, inducirovannyh metaboličeskimi narušenijami // Farmateka. 2012. № 2. S. 91–95 (in Russian)].
17. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 37. С. 26–35 [Ermolova T.V., Ermolov S. Ju., Beljaeva E.A. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennij vzgljad na problemu // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2016. № 37. S. 26–35 (in Russian)].
18. Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis // J. Lipid Res. 2015. Vol. 56(1). P. 167–175.
19. Буверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2009. № 1. С. 3–9 [Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: obosnovanie patogenetičeskoj terapii // Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol. 2009. № 1. S. 3–9 (in Russian)].
20. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита // Поликлиника. 2014. Спецвыпуск № 1. С. 18–21 [Kazjulin A.N., Šestakov V.A., Babina S.M. Rol' jendotoksemii v patogenezе nealkogol'nogo steatogepatita // Poliklinika. 2014. Specvypusk № 1. S. 18–21 (in Russian)].
21. Karpen S.J., Arese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // Clin Pharmacol Ther. 2010. Vol. 87(4). P. 473–478.
22. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2014. № 10. С. 116–123 [Drapkina O.M., Deeva T.A., Volkova N.P., Ivashkin V.T. Sovremennye podhody k diagnostike i lečeniju nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni // Terapevtičeskij arhiv. 2014. № 10. S. 116–123 (in Russian)].
23. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности // Consilium Medicum. 2018(8). С. 54–60 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni, associirovannaja s ožirenijem: terapevtičeskie vozmožnosti // Consilium Medicum. 2018(8). S. 54–60 (in Russian)].
24. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 50–57 [Mehtieva S.N., Mehtieva O.A. Sovremennij vzgljad na perspektivy terapii nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2011. № 2. S. 50–57 (in Russian)].
25. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2. С. 63–68 [Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: sovremennoe sostojanie problemy // Farmateka. 2016. № 2. S. 63–68 (in Russian)].
26. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J Clin Gastroenterol. 2006. Vol. 40. P. 5–10.
27. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // J Clin Exp Hepatol. 2012. № 2. P. 135–144.
28. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988/1994 to 2007/2010 // J Pediatrics 2013. Vol. 162(3). P. 496–500.
29. Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // Клини. гастроэнтерол., гепатол. Рус. изд. 2011. № 5. С. 261–267 [Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Izmenenie rasprostranennosti osnovnyh hroničeskix boleznej pečeni v SShA s 1998 po 2008 god // Klin. gastroenterol., gepatol. Rus. izd. 2011. № 5. S. 261–267. (in Russian)].
30. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologičeskie osobennosti nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija nabljudenija DIREGL 01903) // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2014. T. 24. № 4. S. 32–38 (in Russian)].
31. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni u pacientov ambulatorno-polikliničeskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DIREG 2 // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].
32. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. № 24 (5). С. 36–41 [Komova A.G., Maevskaja M.V., Ivashkin V.T. Principy jeffektivnoj diagnostiki diffuznyh zabolëvanij pečeni na ambulatornom etape // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 2014. № 24 (5). S. 36–41 (in Russian)].
33. Niederau C. NAFLD and NASH // Hepatology: clinical textbook/ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al. 2015.
34. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.А. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома звенья одной цепи // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2012. № 5. С. 3–11 [Kucherjavij Ju.A., Stukova N. Ju., Ahtaeva M. A. Hroničeskij gepatit, ciroz pečeni i gepatocelljularnaja karcinoma zven'ja odnoj cepi // Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol. 2012. № 5. S. 3–11 (in Russian)].
35. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.А., Васютин А.В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // РЖГГК. 2015. № 4. С. 34–38 [Cukanov V.V., Kasparov Je.V., Tonkih Ju.A., Vasjutin A.V. Novye aspekty nealkogol'noj zhirovaj bolezni pečeni // RZhGGK. 2015. № 4. S. 34–38 (in Russian)].
36. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 2. С. 18–24 [Minushkin O. N. Ursodeoksikholevaja kislota v gastroenterologii // Jeffektivnaja farmakoterapija v gastroenterologii. 2008. № 2. S. 18–24 (in Russian)].
37. Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечнососудистых заболеваний // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. № 3. С. 35–41 [Gendlin G.E., Starodubova A.V., Tursheva M. Je. Vozmožnosti primeneniya ursodeoksikholevoj kisloty u pacientov s povyšennym riskom vozniknovenija serdečno-sosudistyh zabolëvanij // Atmosfera. Novosti kardiologii. 2012. № 3. S. 35–41 (in Russian)].
38. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749 [Shulpekova Ju.O., Shulpekova N.V., Semenistaja M. Ch. i dr. Kliničeskoe i patogenetičeskoe obosnovanie primeneniya ursodeoksikholevoj kisloty v lečenii zhelchnokamennoj bolezni // RMZh. № 10. S. 745–749 (in Russian)].
39. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum. 2003. № 5(6). С. 318–322 [Nadinskaja M. Ju. Issledovanie primeneniya ursodeoksikholevoj kisloty v gepatologii s pozicii mediciny, osnovannoj na nauchnyh dokazatel'stvah // Consilium medicum. 2003. № 5(6). S. 318–322 (in Russian)].
40. Буверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. 2005. Т. 7(6). С. 460–463 [Bueverov A.O. Vozmožnosti kliničeskogo primeneniya ursodeoksikholevoj kisloty // Consilium Medicum. 2005. T. 7(6). S. 460–463 (in Russian)].
41. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006. Vol. 3(6). P. 318–328.
42. Маевская М.В., Буверов А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2006. № 2. С. 9–13 [Maevskaja M. V., Bueverov A.O. Kliničeskie varianty alkogol'noj bolezni pečeni // Klin. perspektivy gastroenterol., gepatol. 2006. № 2. S. 9–13 (in Russian)].
43. Маевская М.В. Алкогольный гепатит тяжелого течения: роль цитокинов, терапевтические подходы // Consilium medicum. 2008. № 10. С. 63–66 [Maevskaja M.V. Alkogol'nyj gepatit tjaželogo tečeniya: rol' citokinov, terapevtičeskie podhody // Consilium medicum. 2008. № 10. S. 63–66 (in Russian)].
44. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 95–101 [Polunina T.E., Maev I.V. Mesto gepatoprotektorov v praktike internista // Consilium Medicum. Gastroenterologija. 2010. № 1. S. 95–101 (in Russian)].
45. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. 2012. № 1. С. 35–40 [Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni: jepidemiologija, patogenez, diagnostika, lečenie // Consilium Medicum. 2012. № 1. S. 35–40 (in Russian)].

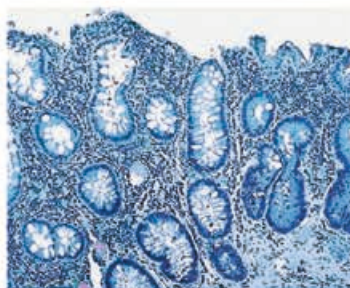
46. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // *Терапевт.* 2012. № 7. С. 23–32 [Plotnikova E. Ju., Suhikh A. S. Ursodezoksholevaja kislota vchera i segodnja // *Terapevt.* 2012. № 7. С. 23–32 (in Russian)].
47. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Комбинация урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина: вопросы межклеточного взаимодействия в лечении пациентов с ожирением и сопутствующей патологии печени // *Российские медицинские вести.* 2012. Т. XVII (1). С. 29–34 [Korneeva O. N., Drapkina O. M. Kombinacija ursodezoksholevoj kisloty i atorvastatina: voprosy mezhkletchnogo vzaimodejstviya v lechenii pacientov s ozhireniem i soputstvujushhej patologii pečeni // *Rossijskie medicinskie vesti.* 2012. T. XVII (1). С. 29–34 (in Russian)].
48. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Арт. 2011. 28 с. [Morozov S. V., Kucheryavij Ju. A. Gepatoprotektory v klinicheskoj praktike: racionalnye aspekty ispol'zovanija. Posobie dlja vrachej. M.: 4TE Art. 2011. 28 s. (in Russian)].
49. Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 12 (113). С. 50–56 [Rajhel'son K. L., Prashnova M. K. Ursodezoksholevaja kislota: sushhestvujushhie rekomendacii i perspektivy primeneniya // *Doktor.Ru. Gastroenterologija.* 2015. № 12 (113). С. 50–56 (in Russian)].
50. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Семенов Н. В., Солоницын Е. Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // *Лечащий врач.* 2012. № 7. С. 43–49 [Baranovskij A. Ju., Rajhel'son K. L., Semenov N. V., Solonicy E. G. Principy lechenija holestaticheskix zabolevanij pečeni // *Lechashhij vrach.* 2012. № 7. С. 43–49 (in Russian)].
51. Sol S., Aranha M. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2007. Vol. 9. № 2. P. 123–138.
52. Kolb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. № 7. P. 8882–8914.
53. Della Corte C., Alls A., Iorio R. et al. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. P. 1901–1911.
54. Ratzul V., De Ledinghen V., Oberfl F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54(5). P. 1011–1019.
55. Ozel Coskun B. D., Yucseyov M., Gursay S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2015. Vol. 27(2). P. 142–149.
56. Mueller M., Thorel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesol X receptor antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62(6). P. 1398–1404.
57. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // *РЖГГК.* 2013. № 1. С. 37–51 [Maev I. V., Kucheryavij Ju. A., Morozov S. V. i dr. Vlijanie ursodezoksholevoj kisloty v kachestve monoterapii i v kombinacii s laktulozoy na biohimicheskie pokazateli krovi bol'nyh nealkogol'nym steatogepatitom // *RZhGGK.* 2013. № 1. С. 37–51 (in Russian)].
58. Nasrclmben F., Pals R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59(4). P. 859–871.
59. Секачева М. И. Урсодезоксихолевая кислота в профилактике онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2007. № 2. С. 25–30 [Sekacheva M. I. Ursodezoksholevaja kislota v profilaktike onkologicheskix zabolevanij zheludochno-kishechnogo trakta // *Klinicheskie perspektivy gastroenterol., gepatol.* 2007. № 2. С. 25–30 (in Russian)].
60. Oyama K., Shiota G., Ito H. et al. Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats // *Carcinogenesis.* 2002. Vol. 23(5). P. 885–892.
61. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10(6). P. 330–344.
62. Ascha M. S., Hanouneh I. A., Lopez R., Tamimi T. A. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2010. Vol. 51(6). P. 1972–1978.
63. Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60(5). P. 910–912.
64. Shen F., Zheng R. D., Shi J. P., Mi Y. Q. et al. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iv.12809/full> (дата обращения: 30.07.2015).
65. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю. и др., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152 [Marcevic S. Ju., Kutishenko N. P., Drozdova L. Ju. i dr., rabochaja gruppa issledovanija RAKURS. Izuchenie vlijaniya ursodezoksholevoj kisloty na jeffektivnost' i bezopasnost' terapii statinami u bol'nyh s zabolevanijami pečeni, zhelchnogo puzyrja i/ili zhelcheyvodjashhix putej (issledovanie RAKURS) // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2014. T. 10. № 2. С. 147–152 (in Russian)].
66. Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лерман О. В. и др., рабочая группа исследования РАКУРС (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). Повышение эффективности гиплипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015. Т. 11. № 2. С. 300–306 [Kutishenko N. P., Marcevic S. Ju., Lerman O. V. i dr., rabochaja gruppa issledovanija RAKURS (rezul'taty dopolnitel'nogo analiza issledovanija RAKURS). Povyshenie jeffektivnosti gipolipidemicheskoj terapii u pacientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska s sochetannoj patologiej pečeni // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2015. T. 11. № 2. С. 300–306 (in Russian)].
67. Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N. et al. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // *United European Gastroenterol J.* 2015. Vol. 3 (Suppl 1). P0624.
68. Танченко О. А., Нарышкина С. В., Сивякова О. Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // *РЖГГК.* 2012. № 1. С. 82–86 [Tanchenko O. A., Naryshkina S. V., Sivjakova O. N. Ursodezoksholevaja kislota v kompleksnom lechenii bol'nyh s metabolicheskim sindromom // *RZhGGK.* 2012. № 1. С. 82–86 (in Russian)].
69. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Метод. рекомендации / под ред. С. А. Бойцова и А. Г. Чучалина. М. 2014. 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnlcpm.ru>, <http://www.ropln.ru> [Dispansernoe nabljudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevanijami i pacientov s vysokim riskom ih razvitiya: Metod. rekomendacii / pod red. S. A. Bojcov i A. G. Chuchalina. M. 2014. 112 s. Internet-resurs: <http://www.gnlcpm.ru>, <http://www.ropln.ru> (in Russian)].
70. Трухан Д. И., Тарасова Л. В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013. № 5. С. 9–16 [Truhan D. I., Tarasova L. V. Lekarsvennaja bezopasnost' i racional'naja farmakoterapija v gastroenterologičeskoj praktike // *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013. № 5. С. 9–16 (in Russian)].
71. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. № 4. С. 81–87 [Tarasova L. V., Truhan D. I. Lekarsvennaja bezopasnost' v gastroenterologii // *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastroenterologija.* 2013. № 4. С. 81–87 (in Russian)].
72. Трухан Д. И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии // *Consilium Medicum.* 2013. № 11. С. 45–49 [Truhan D. I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozicij racional'noj farmakoterapii // *Consilium Medicum.* 2013. № 11. С. 45–49 (in Russian)].
73. Трухан Д. И., Викторова В. И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? // *Медицинский совет.* 2016. № 14. С. 109–115 [Truhan D. I., Viktorova V. I. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelcheyvodjashhix putej v praktike vracha pervogo kontakta. Passivnoe ozhidanie ili aktivnoe nabljudenie? // *Medicinskij sovet.* 2016. № 14. С. 109–115 (in Russian)].
74. Трухан Д. И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // *Справочник поликлинического врача.* 2012. № 4. С. 32–36 [Truhan D. I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete jekonomičeskogo krizisa // *Spravocnik polikliničeskogo vracha.* 2012. № 4. С. 32–36 (in Russian)].
75. Симаненков В. И., Лутаенко Е. А. Методические рекомендации применения урсодезоксихолевой кислоты (Урсодеса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Интернет-ресурс: <http://medznate.ru/docs/Index-35443.html> [Simanenkov V. I., Lutaenko E. A. Metodicheskie rekomendacii primeneniya ursodezoksholevoj kisloty (Urdoksa) u pacientov s diskinezijami zhelcheyvodjashhix putej. Internet-resurs: <http://medznate.ru/docs/Index-35443.html> (in Russian)].
76. Сарвилина И. В. Сравнительный клинко-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии // *Лечащий врач.* 2015. № 2. С. 64–68 [Sarvilina I. V. Sravnitel'nyj kliniko-jekonomičeskij analiz primeneniya preparatov ursodezoksholevoj kisloty u pacientov s zhelchnokamennoj bolezn'ju I stadii // *Lechashhij vrach.* 2015. № 2. С. 64–68 (in Russian)].
77. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией // *Лечащий врач.* 2015. № 5. С. 1–6 [Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. Zhirovaja bolezn' pečeni kak faktor izmeneniya riska serdechno-sosudistyx «katastrof» u bol'nyh arterial'noj gipertenziej // *Lechashhij vrach.* 2015. № 5. С. 1–6 (in Russian)].
78. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита // *Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* 2011. № 2. С. 36–40 [Zinov'eva E. N., Mehtiev S. N., Sokolovskij S. V. Jendotelial'naja disfunkcija kak faktor progressirovaniya nealkogol'nogo steatogepatita // *Terapevicheskie podhody. Jefferktivnaja farmakoterapija. Gastroenterologija.* 2011. № 2. С. 36–40 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Quantum Blue (Bühlmann, Швейцария)

РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

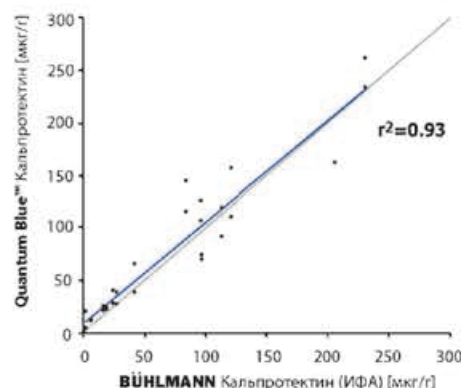
Кальпротектин — маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

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

Высокая диагностическая ценность:
низкая концентрация — отсутствие органического заболевания кишечника

Чувствительность для болезни Крона 99,9%,
специфичность 97% (!);

Чувствительность для СРК 85%, специфичность 71%



ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА:

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

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



Quantum Blue®
Reader

Морфофункциональное состояние резидентных макрофагов печени при хронических вирусных гепатитах — точка приложения сукцинатсодержащих препаратов

В. В. Стельмах, к.м.н., доцент, кафедры внутренних болезней и нефрологии¹

В. К. Козлов, д.м.н., проф.^{2,3,4}

И. А. Самусенко, к.м.н., врач-патологоанатом высшей категории патологоанатомического отделения⁵

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

²ФГБУН «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

³Университет им. Ярослава Мудрого, г. В. Новгород

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

⁵ФГУЗ ВЦЭРМ им. А. М. Никитина МЧС России, г. Санкт-Петербург

Morphofunctional state of resident macrophages of liver in chronic viral hepatitis — point of application of succinate containing drugs

V. V. Stelmakh, V. K. Kozlov, I. A. Samusenko

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; Federal state budgetary institution of science Institute of toxicology Federal medical-biological Agency, Saint Petersburg; Yaroslavl-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia; Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; A. M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Ministry for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Следствием персистирующей виремии при хронических вирусных гепатитах является опосредованная цитокинами активация резидентных макрофагов печени (клеток Купфера), приводящая к паракринной активации звездчатых клеток, усиленной генерации активных форм кислорода, прогрессированию фиброза. Применение энерготропных антигипоксантов в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов способствует уменьшению выраженности оксидативного стресса и активности процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, восстановлению функциональной активности различных клеток, включая гепатоциты и клетки системы мононуклеарных фагоцитов. In vivo клинические эффекты ремаксола при гепатитах различной этиологии превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: сопровождаются восстановлением функционального состояния печени (по уменьшению выраженности синдромов цитолиза, холестаза, восстановлению синтетической функции печени), нормализацией липидного и пигментного обмена, уменьшению выраженности основных клинических синдромов при хронических вирусных гепатитах.

Ключевые слова: система мононуклеарных фагоцитов, макрофаги печени, синусоиды печени, сукцинатсодержащие препараты, ремаксол, хронические вирусные гепатиты, оксидативный стресс.

Summary

The consequence of persistent viremia in chronic viral hepatitis is mediated by cytokines, the activation of resident liver macrophages (Kupffer cells), leading to paracrine activation of stellate cells, enhanced the generation of reactive oxygen species, the progression of fibrosis. The use of energotropic antihypoxants in pathogenetic therapy of chronic viral hepatitis helps to reduce the severity of oxidative stress and activity of processes of lipid peroxidation of cell membranes, to restore the functional activity of various cells, including hepatocytes and cells of the mononuclear phagocyte system. In vivo clinical effects remaxol in hepatitis of various etiologies surpass the effects of traditional drug therapy: accompanied by restoration of the functional state of the liver (decrease in the severity of syndromes of cytolysis, cholestasis, recovery of synthetic liver function), the normalization of lipid and pigment exchange, reduces the severity of the main clinical syndromes of chronic viral hepatitis.

Key words: system of mononuclear phagocytes, macrophages of the liver, the sinusoids of the liver, succinate containing drugs, remaxol, chronic viral hepatitis, oxidative stress.

В 1969 г. была сформулирована концепция «системы мононуклеарных фагоцитов» (греч. *monos* один + лат. *nucleos* ядро: греч. *phagos* пожирающий, поглощающий + гистол. *cytus* клетка), которая объединила клетки единой линии дифференцировки, включающие костномозговых предшественников (монобласты), пул относительно незрелых клеток (промоноциты), циркулирующих в крови (моноциты), и конечную стадию

дифференцировки — органо- и тканеспецифические макрофаги. С небольшими поправками и дополнениями системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) была официально утверждена и опубликована в бюллетене ВОЗ в 1972 г. [21].

В периферической крови моноциты составляют 1–6% от количества всех лейкоцитов (80–600 клеток в 1 мм³). После выхода в периферическое русло моноциты в течение короткого вре-

мени (от нескольких часов до суток) мигрируют в ткани, где дифференцируются в органо- и тканеспецифические макрофаги. Наибольшее количество макрофагов содержится в печени (70% от всей популяции клеток СМФ — Купферовские клетки печени), а также в селезенке и в легких [21, 48].

Подавляющее большинство гепатотропных вирусов, прежде чем дойти до гепатоцитов, фильтруется через клетки печеночной стромы —

клетки Купфера и эндотелиальные клетки [24]. Установлен факт первичного размножения гепатотропных вирусов в клетках синусоидов печени, и лишь после этого прослеживается проникновение их в гепатоциты [25]. В клетки печеночных синусоидов вирус проникает путем эндоцитоза или конъюгации вирусной мембраны с цитоплазматической мембраной клетки. **Таким образом, с одной стороны, ретикулоэндотелиальная система печени представляет собой барьер, препятствующий распространению вирусной инфекции, с другой — клетки печеночных синусоидов могут явиться благоприятной средой для репликации гепатотропных вирусов.**

Выступая в качестве первой линии защиты организма от разнообразных патогенов, мононуклеарные фагоциты сами становятся их мишенями, что приводит к нарушению их функций. **В связи с этим остро стоит вопрос о возможностях патогенетической терапии, направленной на коррекцию функций мононуклеарных фагоцитов.**

Клетки Купфера, эндотелиоциты, жиронакапливающие клетки Ито, фибробластоподобные элементы, так называемые *pit* клетки, находятся в синусоидах печени. Синусоидальная поверхность гепатоцитов, пространство Диссе, клетки эндотелия синусоидов, клетки Купфера формируют собой гепатогематический барьер, через который происходит обмен веществ между гепатоцитами и кровью (рис. 1–3.).

Купферовские клетки и эндотелиоциты, являясь важнейшими элементами клеточной выстилки печеночных синусоидов, непосредственно взаимодействуют с гепатоцитами, обеспечивая местные и общие реакции клеточного и гуморального иммунитета [26, 32]. Вместе с тем, большое значение придается дисфункции клеток СМФ в развитии гепатоцеллюлярного повреждения печени [11, 21, 31, 68].

С морфологической точки зрения хронический гепатит рассматривают как диффузный воспалительно-дистрофический процесс, характеризующийся инфильтрацией соединительной ткани и паренхимы элементами воспаления, изменением функционального состояния и гиперплазией Купферовских клеток при сохране-

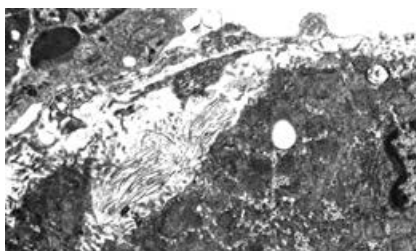


Рисунок 1. Клетки выстилки синусоида печени: Макрофаг (Мф), гомогенизация митохондрий (Мх), коллагенизация пространства Диссе (ПД). ХГС (ИГА 3 F0). Электронная микроскопия. Увеличение $\times 14000$.

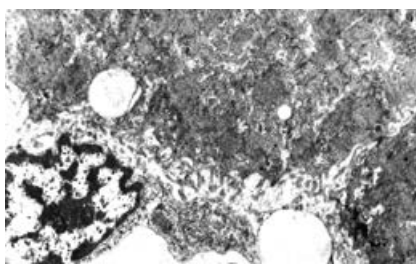


Рисунок 2. Клетки выстилки синусоида печени: эндотелиальная клетка (Эк), ядро Эк с признаками набухания и без выраженных изменений со стороны цитоплазмы, пространство Диссе (ПД). Межклеточные контакты (Мк). ХГС (ИГА 6, FII). Электронная микроскопия. Увеличение $\times 20000$.

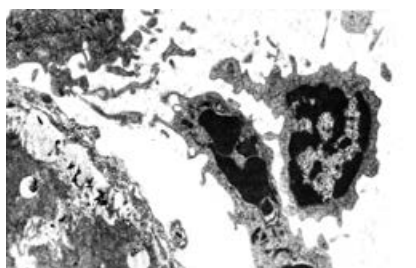


Рисунок 3. Макрофаги (Мф) в просвете синусоида печени, пространство Диссе (ПД) при ХГС (ИГА 6, FII). Электронная микроскопия. Увеличение $\times 20000$.

Электронная микроскопия гепатобиоптатов пациентов с ХГС выполнялась в отделении электронной микроскопии СЗГМУ им. ИИ. Мечникова при участии В.Ф. Ивановой.

нии долевой архитектоники печени. Воспаление паренхимы печени является результатом цитокинопосредуемой активации синусоидальных клеток, экспрессии ими адгезионных молекул, дальнейшего локального высвобождения провоспалительных цитокинов и мобилизации циркулирующих моноцитов [32, 51]. Результаты гепатобиопсии играют важную роль в выявлении стадии болезни, прогнозе и выборе тактики лечения [20, 30].

Основными участниками иммунного воспаления при ХВГ являются: моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты

(Th-1) и эндотелиальные клетки. Эффекторная фаза специфического иммунного ответа при развитии гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) включает следующие события: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла в очаг ГЗТ, активацию функций макрофагов лимфокинами в очаге ГЗТ, элиминацию причинного агента и повреждение тканей секретируемыми продуктами активированных макрофагов и лимфоцитов [17, 47, 50]. В процессе иммунного воспаления ведущая роль отводится провоспалительным цитокинам — продуктам секреции активированных клеток СМФ: IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6. Цитокины, продуцируемые локально в печени и циркулирующие в системном кровотоке, играют важную роль в контроле вирусной репликации и вносят существенный вклад в гепатоцеллюлярное повреждение [18, 19, 61].

Гибель гепатоцитов в зоне мононуклеарной инфильтрации связывают не только с цитотоксическим действием Т-лимфоцитов, но и с высоким цитопатогенным потенциалом активированных макрофагов [25]. Установлено, что макрофаги печени моделируют специфический иммунный ответ, участвуя в процессе антигенов и их представлении лимфоцитам [64].

С мононуклеарной инфильтрацией тесно связано развитие фиброзно-цирротических изменений в печени. В стадии прогрессирующих воспалительных инфильтратов в печени активность коллагеназы в печеночной ткани резко возрастает, а в периоде малообратимого фиброза — стойко снижается. Это связывают с депрессией Купферовских клеток — основных “поставщиков” коллагеназы в печени или с торможением поступления и фиксирования макрофагов в воспалительных инфильтратах. По мере стабилизации фиброза печени число функционально активных макрофагов в септах неуклонно снижается, а в стадии стойких малообратимых фиброзных преобразований становится минимальным [26, 36]. В стадии хронического воспаления провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α) стимулируют пролиферацию фибробластов

и синтез коллагена как непосредственно, так и через индукцию каскада других цитокинов: тромбоцитарного фактора роста фибробластов (PDGF), трансформирующего ростового фактора (TGF- β), фактора роста фибробластов (FGF), которые в совокупности усиливают ангиогенез [49]. Активация звездчатых клеток печени и фиброз печени ассоциированы с некровоспалительным повреждением и ответом Th1-типа при хроническом гепатите С [54]. **Сочетанный эффект перечисленных медленнодействующих цитокинов и ростовых факторов при длительной, не контролируемой активации макрофагов в очаге хронического иммунного воспаления ведет к замещению тканей органов фиброзной тканью** [7].

С повышенным уровнем в крови таких цитокинов как IL-1 и TNF- α сопряжены системные эффекты: лихорадка, анорексия, нейтрофилия, гипохремия, лейкопения, активация процессов свертывания крови и фибринолиза, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазовых белков, компонентов комплемента и глюкокортикостероидов, синтез коллагена, активация остеобластов, индукция синтеза других провоспалительных цитокинов, ингибция липопротеинлипазы, которая приводит к гипертриглицеридемии, и, наконец, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул [9, 29, 67].

Активированные синусоидные клетки обнаруживают повышенное сродство к мононуклеарам крови, что облегчает избирательную адгезию последних к выстилке синусоидов после стойкого раздражения клеток стромы печени [55]. Адгезия моноцитов к активированным цитокинами эндотелиальным клеткам опосредована следующими адгезионными молекулами: CD11a/CD18, VLA-4, ICAM-1, VCAM-1. Далее следует распластывание моноцитов на поверхности эндотелиальных клеток, их проникновение между двумя соседними эндотелиальными клетками и выход в паренхиму печени [27].

Активированные резидентные макрофаги могут трансформироваться в «эпителиоидные клетки» в очаге хронического иммунного воспаления. Тканевые макрофаги относятся к дол-

гоживущим клеткам: продолжительность их жизни исчисляется месяцами и годами. До настоящего времени нет единого мнения о путях самообновления клеток Купфера: только в результате дифференцировки моноцитов крови в печени или за счет сохранившейся способности к пролиферации *in situ*. Если не происходит их мобилизации в очаг инфекции или воспаления, они могут погибать, мигрируя в селезенку или лимфатические узлы [13].

Активация макрофагов включает комплекс структурно-функциональных сдвигов в клетке и в организме в целом. К факторам, стимулирующим клетки системы мононуклеаров, относятся вирусы, циркулирующие иммунные комплексы, токсические метаболиты, продукты деградации и деструкции органов и тканей, бактериальные антигены [2, 11]. Созревание, дифференцировка и активация макрофагов зависит от ростовых факторов (GM-CSF, M-CSF) и от активирующих цитокинов (IFN- γ). Среди функций IFN- γ одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [22].

Следствием персистирующей вирусемии является опосредованная цитокинами активация клеток Купфера (резидентных макрофагов печени), приводящая к паракринной активации звездчатых клеток, усиленной генерации активных форм кислорода, прогрессированию фиброза [56, 66, 33]. Накопление субэндотелиального матрикса приводит к аваскуляризации пространства Диссе, что препятствует транспорту питательных веществ из синусоида к гепатоциту, способствуя прогрессированию дистрофии, апоптоза и некролиза гепатоцитов (рис. 1).

Активация макрофагального механизма цитолиза инфицированных HCV-клеток зависит от цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами. В свою очередь, активированные макрофаги, помимо реализации цитотоксического эффекта путем фагоцитоза, также интенсивно продуцируют цитокины, которые поддерживают как жизнеспособность и функциональную активность самих макрофагов, так и оказывают

прямой эффект на увеличение цитотоксической активности CTL-лимфоцитов с фенотипом CD8⁺ клеток, в частности, за счёт IL-12 — самого сильного индуктора дифференцировки Th0 в Th1. Практически всегда прямое участие в уничтожении HCV принимает система мононуклеарных фагоцитов печени. **Однако макрофаги и родственные им клетки, несмотря на их способность к прямому цитотоксическому эффекту по отношению к клеткам, зараженным этим РНК-содержащим вирусом, в большинстве случаев мало приспособлены к эффективному внутриклеточному уничтожению возбудителей подобного типа.** При HCV-инфекции мононуклеарные фагоциты играют роль перmissive системы для вирусного возбудителя. В этих клетках возможна репродукция дочерних вирусных популяций. Циркулирующие в системном кровотоке клетки моноцитарного ряда могут обеспечивать и вторичную вирусемии, а также последующее проникновение вирусов в другие чувствительные ткани.

Среди множества функций IFN γ одной из важнейших оказывается его способность увеличивать эффекторный потенциал макрофагальных клеток путем: стимуляции их микробицидности и цитотоксичности, увеличения продукции цитокинов, образования супероксидных и нитроксидных радикалов, секреции простагландинов. В условиях воспаления печеночной паренхимы результатом чрезмерной активации названных клеток оказывается: 1) нарушение локального и системного интерферонового статуса, 2) возрастание прокоагулянтной активности эндотелия, 3) расстройства процессов микроциркуляции в синусоидах печени, 4) нарушение обмена железа, 5) изменение регуляции гемопоэза [31, 33].

Активированные макрофаги дополнительно высвобождают «провоспалительные» цитокины и продуцируют реакционно-способные радикалы, которые имеют значительный потенциал альтерации, что поддерживает локальное воспаление и привлекает из кровотока все новые и новые клетки. Воспаление паренхимы печени как инициирующий процесс исходно является результатом гепатотоксичности вируса и цитокин-опосредуемой

активации синусоидальных клеток с возрастанием экспрессии ими адгезионных молекул.

Хорошо известно, что на интрапеченочном уровне развитие фиброзно-цирротических изменений в печени тесно связано с предшествующей мононуклеарной инфильтрацией. При ХГС активация звездчатых клеток печени и процесс фиброобразования ткани печени ассоциированы с некровоспалительными механизмами повреждения и иммунным ответом Th1-типа. При длительной и не контролируемой активации макрофагов в органном очаге хронического иммунного воспаления сочетанный эффект перечисленных медленно действующих цитокинов и ростовых факторов приводит к постепенному замещению функционально полноценных тканевых зон фиброзной тканью.

Изучение периферической и интрапеченочной составляющей клеток СМФ при ХВГ позволяет констатировать о существенном вкладе данных клеток в иммунопатогенез ХВГ. Уже на ранних стадиях заболевания, при F0-I, имеется активация клеток СМФ: наряду с увеличением количества периферических моноцитов, имеется повышение количества резидентных макрофагов печени с интралобулярной локализацией (рис. 4).

Темп развития инфильтрации в ткани печени, в свою очередь, определяется интенсивностью взаимодействий синусоидных клеток печени с мононуклеарами крови. Основными участниками иммунного воспаления при хронических вирусных гепатитах являются: моноциты/макрофаги, Th-1 лимфоциты и эндотелиальные клетки. **Значительная общая масса эндотелиоцитов в ткани печени и их чрезмерная активация в условиях воспаления позволяют рассматривать эндотелиальную дисфункцию (региональный эндотелиит) при ХВГ в качестве значимого компонента патогенеза.**

Выступая в качестве первой линии защиты организма от вирусного патогена, мононуклеарные фагоциты сами становятся мишенями атаки вируса, что приводит к нарушению их функций. Таким образом, возбудитель фактически может действительно «ускользнуть»

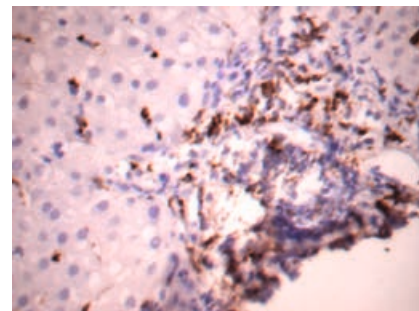
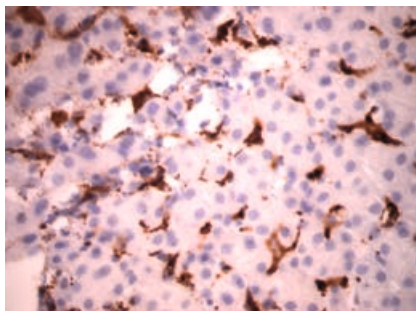


Рисунок 4. Экспрессия CD 68 (коричневое окрашивание) в непаренхиматозных клетках печени интралобулярно (а) и на уровне портального тракта (б) при ХГС (ИГА 6, Ili). Иммуногистохимическое исследование. Увеличение x 400.

от воздействия большинства эффекторных механизмов иммунитета, но при этом сохранять вирулентность и иницировать в ткани печени хронические формы воспаления, а также запускать процесс аутоенсибилизации и неогенеза. **Это объясняет прогрессирующее хроническое поражение печеночной паренхимы с исходом в цирроз печени.**

Важная роль в развитии гепатоцеллюлярного повреждения печени при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) отводится окислительному стрессу и индуцированным им апоптозу и некробиозу гепатоцитов [15, 63]. CTL-опосредованный апоптоз гепатоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты) — это сложный процесс, который инициируется через активацию «рецепторов смерти», а последние в свою очередь запускают механизм клеточного самоубийства, опосредованный каскадной активацией особых внутриклеточных ферментов — каспаз. Известно два пути активации внутриклеточных каспаз. Первый путь — это CTL-опосредованный апоптоз. Второй путь связан с дисфункцией митохондрий гепатоцитов, развивающейся в условиях сопутствующей хроническому воспалению тканевой гипоксии и окислительного стресса. Инициация второго пути принципиально возможна и при реализации процесса метаболического взрыва в находящихся в тесном соседстве с гепатоцитами мононуклеарных фагоцитов [16].

В условиях продолжающейся репликации вирусов гепатита С (HCV), гепатита В (HBV) и окислительного стресса развиваются дефицит выработки и утилизации АТФ клетки, повреждение мембран гепатоцитов (цитоплазматических и митохондриальных) [52].

К настоящему моменту установлено, что core белок HCV, связываясь с наружной мембраной митохондрий гепатоцитов, ингибирует процессы тканевого дыхания [57, 62]. Цитопатический эффект высокого титра внутрицитоплазматической минус цепи HCV-РНК приводит к развитию окислительного стресса [65]. Экспрессия гена ядра HCV связана с увеличением АФК, снижением цитоплазматического и митохондриального пула восстановленного глутатиона (GSH) и интенсификацией перекисного окисления липидов [53, 57]. У пациентов с ХГС, особенно с генотипом 1b, доказано снижение уровней GSH в печени, а также на плазматическом и лимфоцитарном уровнях [58, 59]. Окислительный стресс повышает пролиферацию звездчатых клеток печени, экспрессию TGF- β и синтез коллагена [63]. С окислительным стрессом связано развитие стеатоза печени, прогрессировании фибротических процессов у пациентов с ХГС [60].

Чрезмерная активация цитокиновой сети с гиперпродукцией преимущественно провоспалительных цитокинов, генерацией активных форм кислорода и как следствие истощение антиоксидантного потенциала сыворотки крови являются одними из определяющих компонентов патогенеза ХВГ [18, 41].

Эффективным патогенетическим подходом в гепатологии является использование сукцинатсодержащих препаратов реамберин, ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), восстанавливающих митохондриальную мембрану и окислительное фосфорилирование, корригирующих тканевую гипоксию, а также

модифицирующих клеточный обмен и оказывающих гепатопротективное действие [10, 37, 42, 43, 46].

In vivo клинические эффекты ремаксола при гепатитах различной этиологии превосходят эффекты традиционной фармакотерапии: сопровождаются восстановлением функционального состояния печени (по уменьшению выраженности синдромов цитолиза, холестаза, восстановлению синтетической функции печени), нормализацией липидного и пигментного обменов, уменьшению выраженности основных клинических синдромов при ХВГ, неалкогольной жировой болезни печени [35, 38, 39].

Ремаксол® — многокомпонентный инфузионный гепатопротектор, состоит из естественных метаболитов (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, метионин). Благодаря этой комбинации в организме происходит синтез эндогенного аденозил-метионина, который участвует в трех типах биохимических реакций: 1. реакции трансметилирования (важным этапом синтеза фосфолипидов — фосфатидилхолина, обеспечивающего текучесть мембран и их поляризацию, которая играет заметную роль в синтезе желчи); 2. реакции транссульфирования (синтез глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта); 3. синтезе полиаминов (предшественников других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А).

Активным веществом препарата Ремаксол является янтарная кислота, обладающая прямым модифицирующим воздействием на клеточный метаболизм: происходит активирование аэробного гликолиза, а в условиях гипоксии увеличивается интенсивность окислительных процессов в цикле Кребса, возрастает внутриклеточный фонд макроэргических соединений (АТФ и креатинфосфата), обеспечивается 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. Потенцирующие эффекты других биологически активных компонентов способствуют восстановлению

дыхательной цепи митохондрий (никотинамид), усиление синтеза макроэргических молекул (инозин).

Экспериментальные данные показали, что входящий в состав ремаксола метионин, под влиянием метионинаденозилтрансферазы (МАТ) превращается в S-аденозилметионин (SAM), в дальнейшем участвует в реакциях трансметилирования, транссульфирования и в синтезе полиаминов. **Выраженные антихолестатический и холеретический эффекты препарата Ремаксол® обусловлены улучшением внутрипеченочного метаболизма под влиянием комплекса экзогенного сукцината и метионина.** Энергозависимое сульфатирование и глюкуронирование желчных кислот, перевод их во вторичные и третичные желчные кислоты, с одной стороны, уменьшает их токсические свойства, с другой стороны, увеличивает их экскрецию с желчью, улучшая ее реологические показатели. Участвуя в синтезе фосфатидилхолина, S-аденозилметионин повышает подвижность мембран и увеличивает их поляризацию, что в свою очередь ведёт к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, улучшает регенерирующую способность клеточных и митохондриальных мембран.

Синтез полиаминов — ключевое звено в формировании рибосом, необходимых для пролиферации гепатоцитов и регенерации печеночной ткани. Адметионин оказывает детоксикационное, метаболическое, липотропное, противовоспалительное, антихолестатическое, антиоксидантное, энергообразующее, антидепрессивное, нейротропное действие.

Ремаксол® включен в государственный реестр лекарственных средств от 02.06.2010 г. Евразийский патент № 007865 от 27 февраля 2007 г. — «дезинтоксикационный инфузионный раствор». Производитель: ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия, 192102, Санкт-Петербург, ул. Салова д. 72, корп. 2, лит. А.

Инфузионная терапия препаратом Ремаксол® оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, гепатотропное действие, стимулирует синтез эндогенного адметионина,

повышает показатели системы глутатиона, усиливает регенеративные процессы в печени [14, 34, 45].

По результатам доклинических и клинических исследований установлено гепатопротективное, антиапоптотическое, антиоксидантное, эндотелиопротективное, липидрегулирующее действие препарата [28, 35, 39, 44].

В этой связи, комплекс физиологически активных компонентов препарата Ремаксол®, оказывающий антиоксидантное/антигипоксантное и гепатопротекторное действие, можно рассматривать как перспективный инфузионный гепатопротектор для патогенетической терапии острых и хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии [12, 23].

Исследование эффективности инфузионного гепатопротектора Ремаксол® в лечении больных ЦП в исходе ХВГ (В, С) выявило наличие мембраностабилизирующего, антихолестатического, иммунокорригирующего, цитопротективного эффектов. **Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии терапии инфузионным гепатопротектором Ремаксол® на функциональное состояние печени, а также цитопротекторный эффект по отношению к клеткам периферической крови (лимфоцитам, лейкоцитам, тромбоцитам) у больных с ХВГ В, С на цирротической стадии.** По результатам проведенных исследований 11-дневный курс инфузионной терапии ремаксолом положительно влияет на клиническое течение ЦП вирусной этиологии (HBV, HCV), существенно уменьшает выраженность основных клинических синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического); способствует улучшению функционального состояния печени на основании уменьшения выраженности основных биохимических синдромов гепатоцеллюлярного повреждения — синдрома цитолиза и холестаза. Применение препарата способствует развитию дезинтоксикационного, мембраностабилизирующего, выраженного антихолестатического эффектов; приводит к улучшению белковосинтетической функции печени (по увеличению синтеза альбумина гепатоцитами) у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью; оказывает цитопротекторный

эффект по отношению к клеткам периферической крови (лейкоцитам, лимфоцитам, тромбоцитам) [40].

Эффективная коррекция синдрома внутрипеченочного холестаза наряду с эффективной гепатопротекцией, а также достижением цитопротекции, наблюдаемая при инфузионной терапии ремаксолом, открывает новые перспективы комплексной терапии многоплановых нарушений, способствующих развитию ЦП вирусной этиологии.

Высокая эффективность и безопасность препарата Ремаксол® как метаболического корректора с гепатопротективными свойствами доказана при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии:

- хронических вирусных гепатитов (HBV, HCV) как на доцирротических, так и на цирротической стадиях;
- неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома;
- алкогольной болезни печени;
- циррозах печени различной этиологии (вирусного (B, C), алкогольного, токсического, аутоиммунного, метаболического генеза);
- токсических (лекарственных) гепатитах;
- холестатических заболеваниях печени;
- лекарственном внутрипеченочном холестазе.

Область применения препарата Ремаксол® охватывает не только гепатологические аспекты, клиническая эффективность и безопасность препарата Ремаксол® показана при широком спектре терапевтических и хирургических заболеваний [1, 3–6, 8]:

- метаболический синдром с органическими поражениями;
- острый инфаркт миокарда с реперфузионным синдромом;
- псориаз;
- желчнокаменная болезнь;
- острый панкреатит;
- острое отравление этанолом;
- хирургический эндотоксикоз;
- респираторный дистресс-синдром при эндотоксикозе;
- энтеральная недостаточность.

Таким образом, вариант фармакологической коррекции тканевой гипоксии и оксидативного стресса, которые сопутствуют хроническим заболеваниям печени различной этиологии, путем увеличения доставки в клетки экзогенного сукцината представляется наиболее предпочтительным из всех возможных вариантов коррекции, а именно: 1) повышения активности сукцинатдегидрогеназы и тем самым активации сукцинатоксидазного окисления, 2) увеличения доставки экзогенного сукцината в митохондрии клеток, 3) стимуляции НАД-зависимого окисления глюкозы, 4) подавления процессов образования свободных радикалов в клетках.

Исходя из общих принципов патогенетического лечения ХВГ, оправданно применение антигипоксантов с целью нейтрализации активных форм кислорода. При ХВГ наблюдается длительная активация системы мононуклеарных фагоцитов, сопровождающаяся гиперпродукцией активных форм кислорода, что следует рассматривать в качестве факторов риска развития антиоксидантной недостаточности, которая во многом определяет характер и тяжесть течения заболевания [36]. **Являясь донатором сукцината и метионина, Ремаксол® поддерживает эффективность аэробных процессов, нормализует процессы энергообразования в гепатоцитах, способствуя развитию гепатопротективного эффекта.**

Хорошо известно, что в условиях гипоксии мощность пути клеточной энергопродукции с использованием сукцината на порядок превосходит другие возможности энергообеспечения клеток; помимо этого, в условиях введения в организм препаратов янтарной кислоты реализуются ее не прямые антиоксидантные эффекты за счет сохранения восстановленного глутатиона. Эффекты производных янтарной кислоты — сукцинатов — препаратов Реамберин®, Ремаксол® направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, поэтому подобные препараты относят к энерготропным антигипоксантам. Установлено, что реализация этой те-

рапевтической стратегии при лечении пациентов способствует уменьшению выраженности оксидативного стресса и активности процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, восстановлению функциональной активности различных клеток, включая гепатоциты и клетки системы мононуклеарных фагоцитов [33, 42].

Список литературы

1. Баранов И. П., Зыкова О. А., Краснова Л. И., Романцов М. Г., и др. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — № 11. — С. 44–46.
2. Бугаев А. О. Иммунологические механизмы поражения печени. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 18–25.
3. Власов А. П., Бунятян Н. Д., Быханова О. Н., Шибитов В. А., Власов П. А., Анашкин С. Г. Патогенетический подход к коррекции энтеральной недостаточности. // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 2. — С. 79–82.
4. Власов А. П., Муратова Т. А., Рубцов О. Ю., Власов П. А., Потянова И. В., Турыгина С. А., Тингаев С. В. Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите. // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — № 5–6. — С. 12–15.
5. Власов А. П., Начкина Э. И., Григорьева Т. И., Тарасова Т. В., Потянова И. В. Изучение эффективности ремаксолом в терапии респираторного дистресс-синдрома при эндотоксикозе. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 5. — С. 23–26.
6. Власов А. П., Трофимов В. А., Шибитов В. А., Власов П. А., Болотских В. А., Мележкин А. В., Чаматкина Е. М. Нарушения кислородтранспортной функции гемоглобина при хирургическом эндотоксикозе и их коррекция ремаксолом. // Хирургия. — 2016. — № 2. — С. 55–60.
7. Галимова С. Ф., Надинская М. Ю., Маевская М. В. и др. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 22–28.
8. Грашин Р. А., Теличко И. Н., Заплутанов В. А. Результаты анализа клинической эффективности применения препаратов цитопротективного действия в терапии распространенных форм псориаза. // Клиническая медицина. — 2014. — № 6. — С. 75–78.
9. Гусев Е. И., Демина Т. Л., Бойко А. Н. и др. Роль монокинов в патогенезе рассеянного склероза. // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 58–63.
10. Заривачский М. Ф., Каменских Е. Д., Мугатаров И. Н. Оценка эффективности ремаксолом у больных циррозами печени. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2013. — № 3. — С. 79–82.
11. Ивашкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 13–18.
12. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. часть 1. // Архив внутренней медицины. — 2016. — № 2 (28). — С. 16–21.
13. Кашкин К. П. Иммунная система: морфофункциональная организация периферических лимфоидных органов. // Мед. иммунол. — 1999. — Т. 1, — № 1–2. — С. 11–17.
14. Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Суханов Д. С., Саватеева Т. Н. и др. Ремаксол — препарат для восстановления системы антиоксидантной защиты при поражении печени циклофосфаном в эксперименте. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 1. — С. 32–35.

15. Козлов В. К., Стельмах В. В. Оксидативный стресс в патогенезе дисфункции иммунной системы при инфекционной патологии. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии. // В кн.: Актуальные вопросы гепатологии: Материалы 7-го Международного симпозиума гепатологов Беларуси. Под ред. Цыркунова В. М. Витебск, 5–6 июня 2008 г.: в 2 т. Гродно: ГрГМУ; — 2008. — С. 94–95.
16. Козлов В. К., Стельмах В. В., Радченко В. Г. HCV-инфекция: современная стратегия комплексного лечения. Руководство для врачей / СПб., — 2008. — 92 с.
17. Козлов В. К., Стельмах В. В., Радченко В. Г. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения. Руководство для врачей / СПб., — 2009. — 170 с.
18. Козлов В. К. Цитокиноterapia при инфекционных болезнях: патогенетическая направленность и клиническая эффективность. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность и клиническая эффективность при инфекционных заболеваниях: руководство для врачей / В. К. Козлов; ГОУВПО С.-Петербург. Гос. мед. акад. Им. И. И. Мечникова [и др.]. — СПб.: Альтер-Эго, — 2010. — С. 66–87.
19. Козлов В. К., Стельмах В. В. Уровни иммунных расстройств при диффузной патологии печени: патогенетическое обоснование диагностических критериев. Медицинская лабораторная диагностика: сб. трудов Всероссийской науч. конф., посвященной 110-летию со дня рождения И. И. Иванова — СПб., — 2014. — С. 33–35.
20. Комарова Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг. — СПб.: Сотис, — 1999. — 245 с.
21. Лукина Е. А. Система моноклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов / Е. А. Лукина. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 5. — С. 7–12.
22. Ляшенко В. А. Макрофаги в инфекционном процессе / В. А. Ляшенко. // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 48–52.
23. Мазина Н. К., Мазин П. В., Суханов Д. С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. // Терапевтический архив. — 2013. — № 1. — С. 56–61.
24. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина. — 1991. — 271 с.
25. Маянский А. Н. Современная эволюция идеи И. И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении. // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 8–13.
26. Маянский Д. Н., Цырендоржиев Д. А., Маянская Н. Н. Гранулематозные гепатиты: общие механизмы развития. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 2. — С. 17–24.
27. Насонов Е. А. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. // Тер. Архив. — 2001. — № 8. — С. 43–46.
28. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Заплатанов В. А., Смагина А. Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. // Клин. мед. — 2012. — Т. 90 (№ 9). — С. 69–74.
29. Панин А. Е., Усынин И. Ф., Харьковский А. В. Роль клеток печеночного синусоида в регуляции биосинтеза белка в гепатоцитах. // Цитология. — 1996. — Т. 38, № 10. — С. 1098–1102.
30. Радченко В. Г., Шабров А. В., Нечаев В. В. Хронические заболевания печени. — СПб.: Лань, — 2000. — 190 с.
31. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Дамбаева В. А. и др. Роль клеток системы моноклеарных фагоцитов синусоида в развитии хронических заболеваний печени / Материалы итоговой конференции кафедры внутренних болезней № 2. Актуальные вопросы внутренних болезней. СПб., — 2001. — С. 35–42.
32. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Баскович Г. А. Реамберин в комплексной терапии хронических гепатитов. // Мир медицины. — 2001. — № 9–10. — С. 19–22.
33. Радченко В. Г., Стельмах В. В., Козлов В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. СПб.: СПбГМА; 2004.
34. Смирнова Н. Г., Чефу С. Г., Коваленко А. А., Грашин Р. А., Власов Т. Д. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при экспериментальном холестазе. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 3. — С. 50–55.
35. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С., Романцов М. Г. и др. Гепатопротективная активность ремакса при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). // Клиническая медицина. — 2010. — № 1. — С. 62–66.
36. Стельмах В. В. Морфофункциональное состояние системы моноклеарных фагоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В и С при проведении этиопатогенетической терапии. Дис. ... канд. Мед. наук. — СПб., — 2003.
37. Стельмах В. В., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты и их использование при неалкогольном стеатогепатите. // Профилактическая и клиническая медицина. — 2010. — № 3–4. — С. 224–225.
38. Стельмах В. В., Козлов В. К., Радченко В. Г., Некрасова А. С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органических поражений. // Клиническая медицина. — 2012. — № 6. — С. 61–65.
39. Стельмах В. В., Козлов В. К. Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85 (№ 4). — С. 71–76.
40. Стельмах В. В., Козлов В. К., Иванова В. Ф., Самусенко И. А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремакса в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. // Тер. Архив. — 2015. — № 8. — С. 67–72.
41. Стельмах В. В., Козлов В. К. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремакса в патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени на цирротической стадии. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — Т. 4 (№ 128). — С. 72–79.
42. Стельмах В. 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.
43. Суханов Д. С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремакса и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. // Терапевтический архив. — 2012. — № 11. — С. 26–29.
44. Суханов Д. С., Оковитый С. В., Яблонский П. К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. // Антибиотики и химиотерапия. 2012. — № 5–6. — С. 41–52.
45. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Коваленко А. А., Романцов М. Г. Индукция S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 10. — С. 34–38.
46. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Романцов М. Г., Александрова А. Н. и др. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными инициирующими агентами. // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 5. — С. 159–169.
47. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, — 2000. — 231 с.
48. Фрейдлин И. С. Система моноклеарных фагоцитов. — М.: Медицина, — 1984. — 272 с.
49. Фрейдлин И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. // Иммунология. — 1995. — № 4. — С. 44–48.
50. Фрейдлин И. С. Кинетика воспаления и иммунного ответа. // Мед. иммунол. — 1999. — Т. 1, № 1–3. — С. 25–26.
51. Фрейдлин И. С., Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, — 2001. — 390 с.
52. Шифф Ю. Р., Коррел М. Ф., Мэдрей У. С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. Под ред. Мухина Н. А. М.: ГЭОТАР-Медиа, — 2011.
53. Abdalla MY, Ahmad IM, Spitz DR, Schmidt WN, and Britigan BE. Hepatitis C virus-core and non-structural proteins lead to different effects on cellular antioxidant defenses. // J Med Virol — 2005. — V. 76. — P. 489–497.
54. Baroni G. S., Pastorelli A., Manzini A., Benedetti A. et al. Hepatic stellate cell activation and liver fibrosis are associated with necroinflammatory injury and Th1-like response in chronic hepatitis C. // Liver — 1999. — V. 19. — № 3. — P. 212–99.
55. Bouwens L., Wisse E. Proliferation, kinetics and fate of monocytes in rat liver during a zymosan-inflammation. // J. Leuk. Biol. — 1985. — V. 37. — № 2. — P. 531–543.
56. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. // J Biol Chem. — 2000. — V. 275. — P. 2247–2250.
57. Korenaga M, Wang T., Li Y., Showalter L. A., Chan T., Sun J., Weinman S. A. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. // J Biol Chem. — 2005. — V. 280(45). — P. 37481–37488.
58. Mahmood, S.; Kawanaka, M.; Kamei, A.; Izumi, A.; Nakata, K.; Niiyama, G.; Ikeda, H.; Hanano, S.; Suehiro, M.; Togawa, K.; et al. Immunohistochemical evaluation of oxidative stress markers in chronic hepatitis C. // Antioxid Redox Signal. — 2004. — V. 6. — P. 19–24.
59. Martinez-Chanfar M. L., Garcia-Trevijano E. R., Latasa M. U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of the liver injury // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76. — P. 1177S–1182S.
60. Moriya K., Nakagawa K., Santa T. et al. Oxidative stress absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. // Cancer Res. — 2001. — V. 61. — P. 4365–4370.
61. Nelson D. R., Lau J. Y. Pathogenesis of chronic hepatitis C virus infection. // Antivir. Ther. — 1998. — V. 3. — Suppl. 3. — P. 25–37.
62. Okuda M., Li K., Beard M. R. et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. // Gastroenterology. — 2002. — V. 122. — P. 366–375.
63. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. // Mol Aspects Med. — 2000. — V. 21(3). — P. 49–98.
64. Rogoff T., Lipsky P. Role of the Kupffer cells in local and systemic immune responses. // Gastroenterology. — 1981. — V. 80. — P. 854–860.
65. Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K. et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 106–115.
66. Schulze-Krebs A., Preimel D., Popov Y., Barten-schlager R., Lohmann V., Pinzani M., Schuppan D. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells. // Gastroenterology. — 2005. — V. 129. — P. 246–258.
67. Thomson A. The Cytokine Handbook. — London: — 1992. 418 p.
68. Weiss S., LoBuglio A. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. // Lab. Invest. — 1982. — V. 47. — P. 5–18.



Междисциплинарная конференция Московского региона

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии 2018

6 февраля 2018 г.,

Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16/2

Организаторы конференции:

- Научное общество гастроэнтерологов России
- ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента России

При поддержке Ассоциации терапевтов и врачей общей практики Московской области

Научный модератор:

- **Минушкин Олег Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу.

Ключевые эксперты:

- **Бордин Дмитрий Станиславович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы.
- **Самсонов Алексей Андреевич**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

В конференции примут участие врачи гастроэнтерологи, инфекционисты, гепатологи, терапевты, врачи общей практики из Москвы, Московской области, Центрального федерального округа.

На конференции будут рассмотрены следующие вопросы:

- Язвенная болезнь
- Хронический панкреатит
- Заболевания печени
- Запор: диагностика, лечение
- Воспалительные заболевания кишечника
- Дисбактериоз кишечника
- Хронические гастриты – современные алгоритмы лечения
- Применение пробиотиков в практике гастроэнтеролога
- Синдром раздраженного кишечника: диагностика, профилактика, лечение
- Гепатопротекторы – эффективная фармакотерапия

Участие в конференции для врачей бесплатное.

Технический
организатор:



Информационные
партнеры:



Информация о получении аккредитации и выдаче сертификатов НМО:



facebook.com/medforum.agency

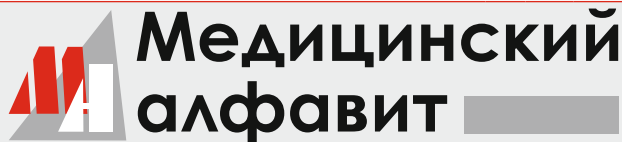


vk.com/vk.medforum

Участники конференции обеспечиваются всеми информационными материалами конференции и экземплярами журнала «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология».

Зарегистрироваться на сайте: <http://umedp.ru/gastro2018>

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



включен в перечень*
ЖНВЛП

ПРОИЗВЕДЕНО
ПО GMP



Гастроэнтерология,
терапия, дерматология

* Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р

www.polysan.ru

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Ваш обоснованный выбор
гепатопротектора:



Субстанция ICE (Италия)



Доказанная терапевтическая
эффективность
и фармацевтическая
эквивалентность¹⁻⁴



Оптимальное сочетание
цены и качества



Благоприятный профиль
безопасности



Входит в стандарты лечения
и перечень ЖНВЛП



¹ Kazyulin A.N. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis // RMJ. 2017. № 17. P. 1–1.

² Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей: Методические рекомендации. – СПб.: Фармпроект, 2010. – 28 с.

³ Плотнокова Е.Ю., Сулих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. // Терапевт. – 2012. – № 7. – С. 23–32.

⁴ Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? д.м.н. Д.И. Трухан, д.м.н. И.А. Викторова, журнал «Медицинский совет» № 14/ 2016.