

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский АЛФАВИТ

7 (344) 2018



## Практическая том № 1 ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**MEDICAL ALPHABET** Practical  
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

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

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга  
Северо-западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова  
Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России



20-й ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2018»

19-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИИ

**16–18 МАЯ 2018 ГОДА**



Конгресс-центр «Московский»  
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

[www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru)

ОРГКОМИТЕТ

+7 (812) 644-53-44

[gastroforum@inbox.ru](mailto:gastroforum@inbox.ru)



## Практическая гастроэнтерология. Том 1

Медицинский алфавит №7 (344) 2018

Серии журналов для специалистов

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

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

Учредитель и главный редактор издательства Т.В. Сеница

### Почтовый адрес редакции:

129515, Москва, ул. Академика Королева, 13, стр. 1, подъезд 4, яч. 804А  
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48  
E-mail: [medalfavit@mail.ru](mailto: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  
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

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

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности  
Б.Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto: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 25 апреля 2018 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 **Применение растительного препарата Хофитол в комплексной терапии затяжных неонатальных желтух с непрямой билирубинемией**  
*Л.Д. Панова, С.Т. Булатова, Р.Р. Ахметханова*
- 10 **Гастроэнтерологические заболевания у пациентов с ожирением. Осведомленный врач, защищенный пациент**  
*С.В. Тихонов, В.Д. Декканова, М.К. Алиева, В.Р. Данилов*
- 17 **Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени**  
*Е.И. Сас*
- 22 **Опыт применения гидролизата плаценты человека в России**
- 27 **Панкреатит у беременных**  
*Е.Ю. Еремина, Л.С. Козлова*
- 34 **Синдром анорексии в практике гастроэнтеролога**  
*Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, Л.А. Ярошенко*
- 38 **Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция**  
*Л.И. Ефремова, М.В. Печерских, И.А. Казакова, Э.Ш. Шаверская*
- 42 **Современный взгляд на проблему сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения**  
*Ю.П. Успенский, О.С. Мирзоев, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов*
- 48 **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и респираторная патология**  
*З.Ф. Михайлова, Ю.В. Эмбутниекс, Э.Р. Валитова, А.Б. Абдураимов, И.Е. Трубицына*
- 54 **Алкогольная болезнь печени. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии**  
*Е.Ю. Еремина, С.И. Зверева, Л.С. Козлова, Н.Т. Морозов, Е.А. Рябова, Е.С. Шенкевич*
- 62 **Подписка**

## Contents

- 5 *Use of herbal preparation Chophytol in complex therapy of prolonged neonatal jaundice with indirect bilirubinemia*  
*L. D. Panova, S. T. Bulatova, R. R. Akhmetkhanova*
- 10 *Gastroenterological diseases in patient with obesity. Knowledgeable doctor, protected patient*  
*S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova, M. K. Alieva, V. R. Danilov*
- 17 *Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease*  
*E. I. Sas*
- 27 *Pancreatitis in pregnancy*  
*E. Yu. Eryomina, L. S. Kozlova*
- 34 *Anorexia syndrome in practice of gastroenterologist*  
*N. B. Gubergritz, N. V. Belyaeva, A. E. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, L. A. Yaroshenko*
- 38 *Dysfunctions of liver in patients with chronic acalculous cholecystitis and their correction*  
*L. I. Efremova, M. V. Pecherskikh, I. A. Kazakova, E. Sh. Shaverskaya*
- 42 *Modern view on the problem of combined functional diseases of gastrointestinal tract*  
*Y. P. Uspensky, O. S. Mirzoev, Y. A. Fominikh, S. V. Ivanov*
- 48 *Gastro-oesophageal reflux disease and respiratory pathology*  
*Z. F. Mikhailova, Yu. V. Embutniex, E. R. Valitova, A. B. Abduraimov, I. E. Trubitsyna*
- 54 *Alcoholic liver disease. Modern possibilities pathogenetic drug therapy*  
*E. Yu. Eryomina, L. S. Kozlova, N. T. Morozov, S. I. Zvereva, E. A. Ryabova, E. S. Shenkevich*
- 62 *Subscription*



## Редакционный совет

Главный редактор

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

**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

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

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

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

**Еремина 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

**Struk 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](mailto:medalfavit@mail.ru).



Л.Д. Панова



С.Т. Булатова



Р.Р. Ахметханова

## Применение растительного препарата Хофитол в комплексной терапии затяжных неонатальных желтух с непрямой билирубинемией

**Л.Д. Панова**, д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии<sup>1</sup>, отв. секретарь БОРАСПМ

**С.Т. Булатова**, врач-педиатр<sup>2</sup>

**Р.Р. Ахметханова**, врач неонатолог<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская детская клиническая больница № 17» г. Уфы

### *Use of herbal preparation Chophytol in complex therapy of prolonged neonatal jaundice with indirect bilirubinemia*

L.D. Panova, S.T. Bulatova, R.R. Akhmetkhanova

Bashkirian State Medical University, City Children's Clinical Hospital No.17, Ufa, Russia

#### Резюме

В статье приведены результаты оценки клинической эффективности растительного препарата Хофитол в комплексной терапии затяжных неонатальных желтух различной этиологии с непрямой гипербилирубинемией и риском развития синдрома холестаза.

Ключевые слова: педиатрия, неонатальная желтуха, не-прямая билирубинемия, синдром холестаза.

#### Summary

The article presents the results of the evaluation of the clinical efficacy of the herbal preparation Chophytol in the complex therapy of prolonged neonatal jaundice of various etiologies with indirect hyperbilirubinemia and the risk of developing cholestasis syndrome.

Key words: pediatrics, neonatal jaundice, indirect bilirubinemia, cholestasis syndrome.

### Актуальность

Желтуха как проявление гипербилирубинемии является наиболее часто встречаемым симптомом в неонатальном периоде [1, 2, 3, 4]. В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа затяжных форм конъюгационных неонатальных желтух с непрямой гипербилирубинемией, причину которых достоверно определить не всегда удается [5]. Чаще всего затяжная желтуха имеет мультифакториальную природу. Причинами затяжного характера непрямой гипербилирубинемии могут быть перенесенная хроническая гипоксия плода, сахарный диабет у матери, медикаментозная стимуляция родов окситоцином, массивные геморрагии, большая потеря массы, морфофункциональная незрелость [2, 6, 7, 8], исключительно грудное вскармливание [9, 10, 11]. Играет роль также назначение новорожден-

ным антибиотиков, метаболизирование которых осуществляется путем глюкоронирования в печени, дефицит главного фермента конъюгации билирубина уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) [2]. При задержке стула, который содержит прямой билирубин, у младенца может возрастать процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина. Секреция желчных кислот гепатоцитами в первые три месяца жизни, особенно у незрелых младенцев, редуцирована, и в желчи преобладают атипичные желчные кислоты, не обладающие «функциональной адекватностью», что может способствовать развитию физиологического холестаза [12, 13].

Наиболее частой причиной затяжной гипербилирубинемии является желтуха естественного вскармливания. Существуют несколько гипотез

ее возникновения: наличие в грудном молоке прегнана, свободных жирных кислот, конкурирующих с непрямым билирубином за связь с глюкуроновой кислотой, мутации гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронил-трансферазы (UGT1A1), участвующего в конъюгации непрямого билирубина. Современные данные позволяют предположить, что желтуха естественного вскармливания является генетически детерминированным состоянием [2, 7, 9, 10].

Непрямой неконъюгированный билирубин токсичен для центральной нервной системы, способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Механизм его токсичности связан с тропностью к липидам мембран клеток; разобщая процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, нарушает синтез белка,

препятствует потоку ионов калия через мембрану клетки и органелл [2]. В связи с вышесказанным, важным стратегическим направлением тактики ведения ребенка с непрямой гипербилирубинемией является проведение адекватных превентивных мероприятий развития билирубиновой энцефалопатии.

Желтуха естественного вскармливания нередко вызывает беспокойство у родителей и нередко у педиатров, являясь причиной необоснованной госпитализации младенцев, хотя не может стать причиной билирубиновой энцефалопатии, так как уровень непрямого билирубина обычно не превышает 250 мкмоль/л [15].

Оценивая состояние новорожденного с желтухой, необходимо уделять особое внимание затяжной желтухе. По мнению Захаровой И. Н. (2016), затяжной можно считать желтуху, сохраняющуюся после 14 суток жизни. Зарубежные авторы к затяжным относят желтухи у детей старше четырех недель [16]. Тактика терапии затянувшейся непрямой гипербилирубинемии неонатального периода во всех случаях направлена на ускорение процессов элиминации непрямого билирубина с целью снижения риска развития нейротоксических осложнений [17]. Актуальным является поиск средств антихолестатического действия, разрешенных к использованию с неонатального периода. Малочисленны работы по применению растительных препаратов в терапии желтух новорожденных [18].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность растительного препарата Хофитол («Майоли Спиндлер», Франция) в комплексной терапии затяжных неонатальных желтух различной этиологии с непрямой гипербилирубинемией и риском развития синдрома холестаза.

#### Материал и методы

В основной группе наблюдались 40 младенцев со сроком гестации при рождении более 37 недель, находившихся на лечении в отделениях патологии новорожденных РДКБ

и ГДКБ № 17 в возрасте от 14 до 45 дней, получающих в комплексной терапии конъюгационной желтухи Хофитол. Контрольную группу составили 20 детей аналогичного возраста, получающих только фототерапию. Диагноз был верифицирован наличием непрямого билирубинемии, отсутствием повышения печеночных ферментов, анемии, гепатоспленомегалии, отрицательной пробой Кумбса, наличием окрашенного стула и отрицательными анализами на TORCH-инфекции. Из наблюдения исключались дети с печеночными (гепатиты) желтухами, гемолитической болезнью новорожденных и пороками развития желчевыводящих путей.

Хофитол (регистрационный номер П № 013320.02) представляет собой водный экстракт из свежих зеленых листьев артишока полевого (*Cynara Scolymus L*) и относится к фармакологической группе желчегонных средств растительного происхождения. Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в состав биологически активных веществ. Цинарин в сочетании с кафеолихиновыми кислотами, флавоноидами обуславливает в препарате Хофитол желчегонное и гепатопротекторное действия, стимулирует холекинез [19]. Каротин, витамины группы В, аскорбиновая кислота и инулин нормализуют обменные процессы. Дезинтоксикационный эффект объясняется также усилением выделения мочевины. Механизм антиоксидантного действия хофитола заключается в нормализации ферментов антиоксидантной защиты клетки, активации дыхательных ферментов (оксиредуктаз), стабилизации клеточных мембран, нормализации внутриклеточного синтеза холестерина и липидов [20].

Препарат назначался согласно инструкции по применению в виде раствора для приема внутрь по пять капель три раза в сутки перед кормлением. Контроль уровня общего и непрямого билирубина в крови проводили на момент назначения препарата (не ранее 14-х суток жизни) и в динамике каждые пять суток.

Проводилось ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей до и в процессе лечения. Кроме того, на протяжении всего курса лечения с целью оценки эффективности и переносимости препарата Хофитол врачом заполнялись листы наблюдения с оценкой следующих параметров: состояние кожных покровов (степень желтушного прокрашивания кожи, отсутствие или появление аллергической сыпи), степень желтушности склер и видимых слизистых, состояние желудочно-кишечного тракта (наличие или отсутствие срыгиваний, метеоризма, колик, констипация и частота стула).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в операционной среде Windows XP с использованием лицензионной программы STATISTICA 6.0.

#### Результаты

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по всем основным характеристикам. Осложненный соматический и акушерский анамнез, различные осложнения беременности (чаще гестоз) и родов имели матери всех наблюдаемых детей. Различная экстрагенитальная патология (гипертоническая болезнь, ожирение, бронхиальная астма, тиреотоксикоз) в анамнезе отмечена у 34 (56,7%) женщин. Воспалительные заболевания гениталий (кольпит, аднексит, эндометрит, сальпингит, кандидозный вульвовагинит) в анамнезе и при настоящей беременности с санацией имелись у 23 (38,3%) женщин без достоверных различий в группах ( $p > 0,05$ ). Гинекологические неинфекционные заболевания (миома, эндометриоз, пороки развития матки и др.) зарегистрированы у 6 (10%) матерей. Акушерский анамнез был отягощен у 25 (41,7%) матерей (аборты, выкидыши, преждевременные роды). 12 женщин (20%) во время настоящей беременности получали гормональное лечение в связи с риском невынашивания беременности. Среди заболеваний, отягощающих течение беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность

явилась доминирующей патологией (31 женщина или 51,7%). Профессиональные вредности (работа на химическом производстве), курение, алкоголизм были зафиксированы у семи женщин (11,7%).

Среди матерей исследуемых новорожденных первородящими были 16 (26,7%), повторнородящими — 44 (73,3%) женщин. Все новорожденные были рождены естественным путем. Факт родостимуляции окситоцином в связи со слабостью родовой деятельности зафиксирован в девяти случаях (15% случаев), что могло служить предпосылкой для развития гипербилирубинемии у детей.

Антибактериальное лечение до родов (полусинтетические пенициллины, макролиды) получили 15 (25,0%) матерей по поводу гестационного и обострения хронического пиелонефрита, а также сочетанной инфекционной патологии. Антибактериальные препараты с профилактической и лечебной целью после родов были назначены 12 (20%) женщинам в связи с ручным обследованием полости матки, обострением хронического заболевания, респираторной инфекцией. Среди назначаемых препаратов удельный вес пенициллинов составил 41,7%, аминогликозидов — 16,7%, цефалоспоринов — 41,6%. Проникая в грудное молоко, антибактериальные препараты могут вызвать дисбиотические нарушения, оказать негативное влияние на функциональное состояние печени как у матери, так и у новорожденного ребенка. Кроме того, 11 детей от мам с обострением хронических очагов инфекции во время беременности и острой респираторной инфекцией перед родами (18,3%) получили профилактическую антибактериальную терапию в течение 3–5 дней в связи с высоким риском реализации внутриутробного инфицирования.

Течение раннего неонатального периода не было отягощено ни у одного ребенка: дети были выписаны домой из родильных учреждений в положенные сроки, однако имели желтушность кожных покровов. Желтуха трактовалась как физиологиче-

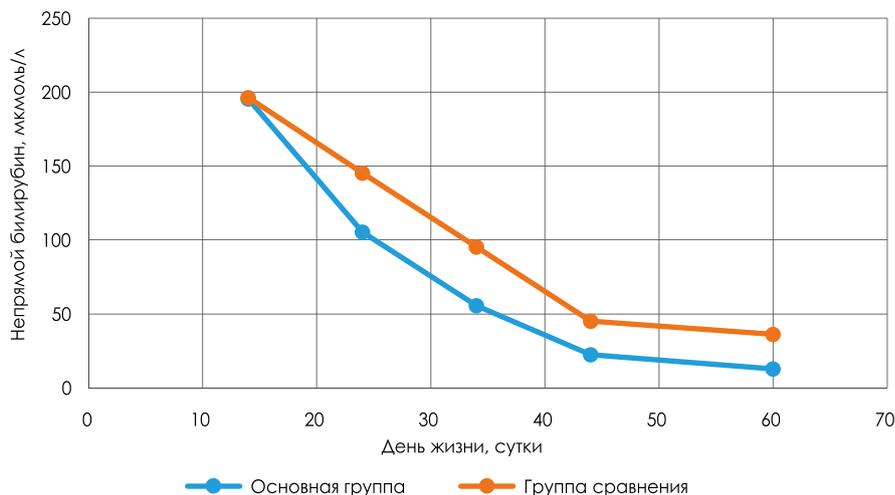


Рисунок. Динамика уровня непрямого билирубина (мкмоль/л) в крови у младенцев с затяжной неонатальной желтухой.

ская. В связи с затяжным течением желтухи (более 14 дней) младенцы были направлены участковыми педиатрами в отделение патологии новорожденных для уточнения генеза желтухи.

Признаки морфофункциональной незрелости отмечались у 12 детей (20,0%). Анализ характера вскармливания новорожденных установил, что 51 (85,0%) младенец вскармливался только грудным молоком (грудь матери «по требованию»), 7 (11,7%) находились на смешанном вскармливании и 2 (2,6%) — на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями.

Как возможные причины затяжного течения неонатальной желтухи с непрямой гипербилирубинемией нами предполагались: морфофункциональная незрелость; перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия; желтуха, связанная с составом грудного молока (прегнан, неэтерифицированные длинноцепочечные жирные кислоты, фермент липопротеинлипаза и др.); транзиторный гипотиреоз; желтуха, обусловленная лекарственным гемолизом (на фоне назначения матери в родах окситоцина); желтуха, связанная с применением антибиотиков, метаболизирующихся путем глюкоронирования в печени (полусинтетические пенициллины); желтуха мультифакториального генеза.

Всем детям было назначено традиционное лечение гипербилирубинемии: фототерапия. Допол-

нительно дети основной группы (40 младенцев) получали Хофитол с 14-го по 31-й день жизни.

Хофитол вызывал достоверное более быстрое снижение уровня билирубина у детей основной группы на 7–9-е сутки с момента терапии (то есть с 21–23-го дня жизни) с  $195,5 \pm 5,6$  до  $145,3 \pm 4,4$  мкмоль/л ( $t = 7,1$ ;  $p < 0,001$ ). Полное исчезновение желтухи наблюдалось к 14 дню терапии Хофитолом, то есть на 28-е сутки жизни. Достижение целевого уровня непрямого билирубина (50 мкмоль/л) достигалось в среднем на 35-е сутки (см. рис.). В группе сравнения динамика снижения билирубина была более медленной, клиническое разрешение желтухи зарегистрировано к 50–60-му дню жизни. Аллергических кожных реакций и других побочных эффектов (диарейный синдром) у младенцев, получающих Хофитол, не отмечалось. Кроме того, на фоне применения препарата у детей профилактывалось развитие синдрома холестаза.

## Выводы

Получены положительные результаты применения Хофитола в комплексном лечении затяжных неонатальных желтух с непрямой гипербилирубинемией. Требуется дальнейшего исследования применение Хофитола при других неонатальных желтухах, в том числе фетальных гепатитах.

### Список литературы

1. Ергиева С. И. Желтухи новорожденных // Вестник ВолГМУ, 2007; 3 (23): 90–94.
2. Дифференциальная диагностика желтух у детей раннего возраста / И. Н. Захарова, А. Н. Горяинова, И. Н. Холодова и др. // Медицинский совет, 2016; 7; 56–65.
3. Анастасевич Л. А., Симонова Л. В. Желтухи у новорожденных. Лечащий врач. 2006; 10: 66–72.
4. Хазанов А. И. Клиническая неонатология. — СПб.: Гиппократ, 2006. — 424 с.
5. Каганова Т. И., Логинова А. А. Этиопатогенетические механизмы возникновения затяжных неонатальных желтух. Прогнозирование и дифференцированная тактика ведения детей с гипербилирубинемией // Вопросы современной педиатрии, 2012; 11 (5): 29–35.
6. Muchowski KE. Evaluation and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. American Family Physician, 2014 Jun 1; 89 (11): 873–8.
7. Nelson Essentials of Pediatrics, Sixth Edition. K. J. Marcandante, R. M. Kliegman, H. B. Jenson, R. E. Behrman. Philadelphia.: SAUNDERS, 2011. — 831 pp.
8. Амзаракова Т. Ф., Душина А. К. Выявление факторов риска затяжного течения неонатальных желтух. В мире научных открытий. 2010; 4 (10): 95–98.
9. Arias IM, Gartner LM, Seiffter S. and Furman M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated with Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3 (Alpha), 20-(Beta)-Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation In Vitro. Journal of Clinical Investigation. 1964. 43, 11. 2037–2047.
10. Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка / О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина, И. Н. Разумовская, А. В. Еремеева // РЖГП, 2013; 6: 29–34.
11. Gartner LM. Breastfeeding and Jaundice. J Perinatol. 2001 Dec; 21. Suppl 1: S25–9; discussion S35–9.
12. Newman AJ. and Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. Pediatrics 1963, 32, 995.
13. Логинова И. А. Опыт клинического применения препарата Дюфалак в комплексном лечении неонатальных желтух // Медицинский журнал Белорусского государственного медицинского университета. — 2007; 3: 65–66.
14. Дегтярева А. В., Мухина Ю. С., Володин Н. Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. — 2007; 2 (1): 55–63.
15. Володин Н. Н., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2004; 5: 18–23.
16. McGillivray A. E. Severe neonatal jaundice: Is it a rare event in Australia, Journal of Paediatrics & Child Health. 2012. Vol. 48. Issue 9. P. 801–807.
17. Каганова Т. И., Логинова А. А. Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе // Вопросы современной педиатрии. — 2011; 10 (3): 137–140.
18. Яцк Г. В., Беляева И. А., Бомбардинова Е. П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2007; 52 (2): 20–22.
19. Маев И. В., Дичева Т. Д., Бурагина Т. А. К вопросу о важности выявления и медикаментозной коррекции билиарного сладжа у пациентов с язвенной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, Том XVII, № 4, 2007. — С. 68–72.
20. Плешков В. Г., Богачев Р. С., Базинова И. Б. Об опыте использования препарата Хофитол для коррекции различных форм дислипидемии (клинико-экспериментальное исследование). Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 1997.



### Уважаемые коллеги!

**В 2018 году под эгидой Научного общества гастроэнтерологов России и Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга при участии ведущих специалистов России, СНГ и стран Евросоюза пройдут следующие научные мероприятия:**

Мероприятие	Время и место проведения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-й Юбилейный международный медицинский Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2018»</li> <li>• 19-й Съезд Научного общества гастроэнтерологов России</li> </ul>	16–18 мая 2018 г., Санкт-Петербург, отель Holiday Inn «Московские Ворота»
10-й Юбилейный Санкт-Петербургский научно-медицинский форум «Врач – Провизор – Пациент-2018»	октябрь 2018 г.
15-я Северо-Западная научная гастроэнтерологическая сессия «Санкт-Петербург – Гастросессия-2018»	декабрь 2018 г.

Председатель оргкомитета Евгений Иванович Ткаченко, e-mail: tkachenkoe@mail.ru  
 Ответственный секретарь оргкомитета Станислав Игоревич Ситкин, e-mail: gastro@peterlink.ru  
 Секретарь оргкомитета Ирина Валерьевна Камчалова, e-mail: gastroforum@inbox.ru, тел.: +7 (812) 644-53-44  
**Подробная информация о мероприятиях на сайте [www.gastroforum.ru](http://www.gastroforum.ru).**



благодаря уникальному двойному механизму действия  
быстро и надолго избавляет от симптомов ФРБТ/ билиарного сладжа

- ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>1</sup>
- ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ И ХОЛЕКИНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>2</sup>
- НОРМАЛИЗАЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ<sup>2</sup>



Хифитол® таблетки – РУ: П N013320/01,  
Хифитол® раствор – РУ: П N013320/02

#### Состав:

Активный компонент - артишока полевого (*Cynara scolymus L.*)  
листьев экстракт сухой (водный)

#### Краткая инструкция по применению.

##### Показания к применению:

Препарат применяется в комплексной терапии дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронических некалькулезных холециститов, хронических гепатитов, цирроза печени; хронического нефрита, хронической почечной недостаточности.

##### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, желчнокаменная болезнь, непроходимость желчных путей, острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей, непереносимость фруктозы и другие.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение Хифитола® при беременности и в период грудного вскармливания возможно только по назначению и под контролем врача.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Хифитол

<sup>2</sup> Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения, 2018

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

##### Способ применения и дозы

Таблетки: внутрь. Взрослым по 2-3 таблетки 3 раза в день до еды. Детям старше 6-и лет рекомендуется принимать по 1-2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в день до еды. Курс лечения – 2-3 недели. Проведение повторных курсов лечения возможно по согласованию с врачом.

Раствор: взрослым по 2,5-5,0 мл раствора перорально 3 раза в сутки до еды. Курс лечения – 2-3 недели. Детям в зависимости от возраста препарат назначают в дозе, составляющей от ¼ до ½ дозы, применяемой у взрослых.

##### Побочные действия:

Возможны аллергические реакции. При длительном применении препарата в высоких дозах возможно развитие диареи.

**Отпуск из аптек:** Без рецепта.



С. В. Тихонов



В. Д. Декканова



М. К. Алиева



В. Р. Данилов

## Гастроэнтерологические заболевания у пациентов с ожирением. Осведомленный врач, защищенный пациент

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

### *Gastroenterological diseases in patient with obesity. Knowledgeable doctor, protected patient*

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

#### Резюме

В обзорной статье исследуется встречаемость у пациентов с ожирением различных гастроэнтерологических заболеваний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического гастрита, желчнокаменной болезни, рака желчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, доброкачественных и злокачественных новообразований слизистой толстой кишки. Особое внимание уделяется эпидемиологическим данным, особенностям течения данных патологий, прогнозу, механизмам влияния ожирения на патогенез вышеперечисленных заболеваний, подходам к лечению.

Ключевые слова: ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, колоректальный рак.

#### Summary

The incidence of different gastroenterological diseases (gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, gallstones, gallbladder cancer, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreas disease, neoplasms of the colonic mucosa) in obese patients is investigated in a review article. There are the epidemiological dates, the flow characteristics of these pathologies, forecast, mechanisms of influence of the obesity on the pathogenesis of the gastroenterological diseases, the approaches of treatment.

Key words: obesity, gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreas disease, neoplasms of the colonic mucosa, colorectal cancer.

### Введение

Наличие у пациента ожирения обуславливает значимое увеличение риска развития сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ожирение также ассоциировано с широким спектром патологических состояний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, как правило, возникают раньше и встречаются чаще сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений [2]. Ряд гастроэнтерологических заболеваний при длительном течении являются жизнеугрожающими. Так, у пациентов с ожирением отмечается достоверное увеличение риска развития

Таблица 1  
Отношение шансов развития заболеваний органов ЖКТ у пациентов с ожирением

Заболевание	ОШ	Заболевание	ОШ	Заболевание	ОШ
<b>Пищевод</b>		<b>Тонкий кишечник</b>		Цирроз печени	4,1
ГЭРБ	1,9	Диарея	2,7	ГЦК	1,9
Эрозивный эзофагит	1,9	<b>Толстый кишечник</b>		<b>Желчный пузырь</b>	
Пищевод Барретта	4,0	Дивертикулы	1,8	Желчнокаменная болезнь	2,5
Аденокарцинома пищевода	2–4	Полипы	1,4	<b>ПЖ</b>	
<b>Желудок</b>		Рак	1–2	Острый панкреатит	2,2
Эрозивный гастрит	2,2	<b>Печень</b>		Рак ПЖ	1,1
Рак желудка	1,6	НАЖБП	4,6		

аденокарциномы пищевода, рака печени и поджелудочной железы (ПЖ), злокачественных новообразований толстой кишки [2].

В табл. 1 приводятся относительные шансы (ОШ) развития различных заболеваний органов ЖКТ у пациентов с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [2].

На патофизиологическом уровне ожирение, прежде всего, является состоянием хронического субклинического воспаления, в которое вовлечены все ткани и органы организма пациента, включая и ЖКТ [3]. У пациентов с избыточным весом и ожирением, в особенности морбидным, в плазме крови и периферических тканях отмечается стойкое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, патологическое функционирование клеток, принимающих участие в воспалении, изменение процессов межклеточного взаимодействия и патологические гормональные сдвиги. Кроме того, избыточная абдоминальная жировая ткань оказывает еще и механическое влияние на органы ЖКТ [4, 5].

Следует признать, что органы ЖКТ являются не просто органами-мишенями, но полноправными участниками патогенеза ожирения за счет регуляции потока нутриентов, гормональной активности, продукции желчных кислот и метаболической активности микробиома. В данном случае, несомненно, имеет место двунаправленная патогенетическая коморбидность, когда и органы ЖКТ оказывают не менее значимое влияние на течение ожирения [3].

Знание спектра потенциальных гастроэнтерологических заболеваний у пациентов с ожирением, особенностей их диагностики, прогноза, подходов к курации могут быть полезны врачам различных специальностей. Кроме того, более раннее развитие данных отклонений, зачастую возникающих до манифестации сахарного диабета второго типа и кардиальной патологии, может сыграть важную роль в повышении мотивации пациентов к снижению веса еще до момента развития выраженных метаболических расстройств.

### **Заболевания пищевода**

Избыточная масса тела и ожирение, в особенности абдоминальное, способствуют повышению внутрибрюшного давления, гиперпродукции соляной кислоты, уменьшению давления нижнего пищеводного сфинктера и изменению моторики пищевода [6–8].

Гиперсекреция соляной кислоты в желудке, может быть связана с увеличением концентрации эстрогенов у пациентов с ожирением, кроме того, избыточные концентрации прогестерона могут снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера [9–11].

Вышеописанные патофизиологические механизмы ответственны за появление патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, развитие эрозивного эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

В ряде мета-анализов была продемонстрирована связь ожирения с повышенным риском развития эрозивного повреждения слизистой пищевода [12–14]. Интересен тот факт, что лишь ожирение по мужскому типу, абдоминальное ожирение ассоциировано с повышенным риском появления эрозий в пищеводе (ОШ = 1,7–1,9), тогда как пациенты с ожирением по женскому типу имеют риски развития эрозивного эзофагита на уровне пациентов с нормальным весом [2].

Пищевод Барретта — патологическое состояние, при котором происходит замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой дистального отдела пищевода однослойным кишечным эпителием. В большинстве случаев данные метапластические изменения являются следствием длительно существующей ГЭРБ [15].

Как и в случае эрозивного эзофагита, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что риск развития пищевода Барретта повышается у пациентов с абдоминальной формой ожирения, а также в случае метаболического синдрома [15]. Метапластические изменения эпителия могут в большей степени провоцироваться не увеличением времени закисления в пищеводе, но также наличием смешанных гастроэзофагеальных рефлюксов, содержащих

желчные кислоты. Кроме того, у пациентов с ожирением и ГЭРБ определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов в слизистой дистального отдела пищевода [16–18].

В мета-анализе 2013 года была выявлена сильная достоверная связь повышенного риска развития аденокарциномы пищевода с ожирением, так ОШ для мужчин составило 2,4, а для женщин 2,1 [18]. В другом мета-анализе было продемонстрировано значительное увеличение риска развития аденокарциномы пищевода (ОШ = 2,5) именно у пациентов с абдоминальным ожирением [19].

Вышеописанное повышение риска развития аденокарциномы пищевода ассоциировано не только с наличием патологических рефлюксов, но и с различными нейроэндокринными механизмами. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста обуславливают избыточный ангиогенез и клеточную пролиферацию, а также торможение клеточного апоптоза в воспаленной слизистой дистального участка пищевода. Кроме того, схожие эффекты выявлены и для лептина [18–19].

### **Заболевания желудка**

У пациентов с избыточным весом и ожирением достоверно чаще возникают симптомы, связанные с верхними отделами ЖКТ: синдром эпигастральной боли, тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии [20, 21]. В ряде работ было продемонстрировано, что ожирение является фактором риска развития эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [22, 23]. Yamamoto et al. предположили, что риск развития данных заболеваний в большей степени ассоциирован с низким уровнем адипонектина [24]. Снижение концентрации адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом было выявлено в многочисленных исследованиях [25].

Учитывая, что при ожирении имеется хроническое субклиническое воспаление, не удивительно, что в ряде работ было продемонстрировано, что повышение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировано с увеличением риска развития рака желудка [26].

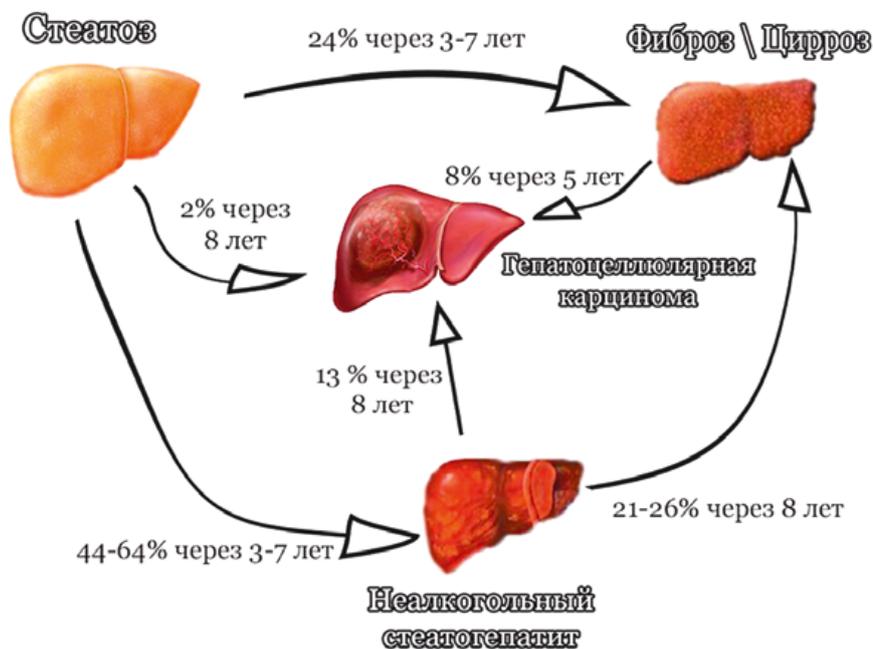


Рисунок. Прогрессирование НАЖБП.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о потенцировании канцерогенеза при хеликобактерном гастрите у пациентов с ожирением [27].

### Заболевания печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени в развитых и развивающихся странах. Основой НАЖБП является жировая инфильтрация печени при условии исключения других патологических состояний, способных приводить к стеатозу, включая вирусные и лекарственные гепатиты, чрезмерное употребление алкоголя. В своем развитии НАЖБП проходит стадии стеатоза, стеатогепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [28].

Распространенность НАЖБП во всем мире колеблется от 6 до 35% и составляет в среднем 20%. При этом у пациентов с ожирением НАЖБП встречается в 90–95% случаев, а у больных с сахарным диабетом второго типа в 70% [28]. Проведенное в Российской Федерации в 2007 году эпидемиологическое исследование DIREG\_L\_01903 продемонстрировало, что НАЖБП выявляется у 26,1% населения: из них у 79,9% обнаруживался стеатоз печени, у 17,1% — стеатогепатит и у 3% — цирроз печени [31]. Рас-

четный риск развития стеатоза печени у пациента с ожирением в 4,6 раза выше по сравнению с людьми с нормальной массой тела [29]. В течение жизни у 20% пациентов стеатоз прогрессирует до стеатогепатита, в свою очередь, у 20% больных со стеатогепатитом, впоследствии наблюдается развитие цирроза печени [30].

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что риск смерти от цирроза печени у пациента с ожирением увеличен в 4,1 раза, а при избыточном весе — в 1,93 по сравнению с пациентами с нормальным весом [31].

В настоящее время НАЖБП является третьей по встречаемости причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы после вирусных гепатитов и алкогольного цирроза печени [30, 32].

На рис. представлены варианты прогрессирования НАЖБП [33–36].

Риск НАЖБП ассоциирован не только с ожирением, но и с сопутствующими метаболическими заболеваниями: сахарный диабет второго типа, дислипидемии и метаболический синдром [37, 38].

Несколько когортных исследований продемонстрировали связь между изменением массы тела и течением НАЖБП даже в случае минимального набора веса [39–41]. Так, было по-

казано, что даже умеренный прирост массы тела на 2 кг увеличивает риск развития НАЖБП [42].

В настоящее время активно проводится разработка новых терапевтических стратегий лечения НАЖБП. Однако наиболее доступным и эффективным способом лечения пациентов с жировой инфильтрацией печени остается адекватная аэробная физическая нагрузка, соблюдение диеты и коррекция веса [43].

### Заболевания желчного пузыря

В многочисленных исследованиях прослеживается тесная взаимосвязь ожирения с различными заболеваниями желчевыводящих путей. Так, страдающие ожирением имеют более высокий риск развития желчнокаменной болезни, холецистита, новообразований желчного пузыря по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [44–46]. В мета-анализе 2009 года было продемонстрировано, что повышенный риск развития заболеваний желчного пузыря у мужчин с избыточной массой тела составляет 1,63, а при наличии ожирения — 2,51. У женщин данные показатели составляют 1,44 и 2,32 соответственно [47]. При этом именно увеличение окружности талии в большей степени ассоциировано с риском развития заболеваний желчного пузыря [48, 49]. В биохимическом плане данные взаимосвязи были ассоциированы с более выраженной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлептинемией, гиперлипидемией и нарушениями моторики желчного пузыря, которые более выражены у пациентов с абдоминальным ожирением [50–53]. Тот факт, что желчнокаменной болезнью чаще страдают женщины, чем мужчины, может указывать на роль женских половых гормонов в данном процессе [54]. Так эстрогены увеличивают секрецию холестерина и уменьшают секрецию желчных кислот, в то время как прогестерон действует путем уменьшения моторной активности желчного пузыря, что провоцирует застой и стаз желчи. [55].

Ключевыми факторами развития желчнокаменной болезни у пациентов с ожирением является перенасыщение

желчи холестерином, недостаточная концентрация в желчи гидрофильных желчных кислот на фоне нарушения моторики желчного пузыря [56]. Перенасыщение желчи холестерином как правило ассоциировано с хроническим нарушением диеты, а также с повышенным синтезом эндогенного холестерина в печени. Отмечается, что у страдающих ожирением пациентов наблюдается повышенная активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы [57]. Ключевыми механизмами, регулирующими этот патологический процесс, по-видимому, являются генетические особенности, эпигеномные влияния окружающей среды, включающие такие факторы, как образ жизни, диетические пристрастия, стресс, воздействие токсических агентов [58].

Признается, что желчнокаменная болезнь является основной причиной рака желчного пузыря во всем мире [59]. Кроме того, значимую роль в плане увеличения рисков составляют наследственность и образ жизни пациента — курение и употребление алкоголя, сопутствующие заболевания — сахарный диабет и ожирение [60–64].

В мета-анализе W. Tan 2009 года было обнаружено, что избыточный вес и ожирение связаны с нарастанием риска развития рака желчного пузыря на 14 и 56% соответственно [65]. Рак желчного встречается в 2–5 раз чаще у женщин, чем у мужчин и, как правило, характеризуется высокой смертностью из-за его поздней диагностики [66].

Выдвинуто несколько теорий канцерогенеза рака желчного пузыря у пациентов с ожирением. Так, ожирение, как правило сопровождается спектром метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, повышение концентрации в крови инсулиноподобного фактора роста, адипокинов, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и провоспалительных цитокинов. Данные субстанции провоцируют воспалительные и сосудистые изменения в различных органах и тканях, нарушают клеточную дифференцировку и активность иммунной системы [67, 68]. В особенности данные патологические изменения будут

выражены в стенке желчного пузыря у пациентов с имеющимся калькулезным холециститом.

### **Заболевания поджелудочной железы**

Известно, что на фоне ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств происходит жировая инфильтрация многих тканей и органов, включая сердце, почки, печень и ПЖ [69–71].

В 1933 году Robertson Ogilvie, изучая в Эдинбурге морфологию ПЖ, выявил двукратное увеличение встречаемости жирового поражения ПЖ у лиц с избыточной массой тела. По результатам аутопсий у 19 пациентов с ожирением и 19 человек без такового он обнаружил, что при отсутствии ожирения в ПЖ содержится 9% жира, а у полных умерших — 17%, кроме того, количество жира в ПЖ было ассоциировано с возрастом, наличием инсулинорезистентности и атеросклероза [72, 73]. В исследованиях Stamm B. et al. было продемонстрировано, что наиболее частой формой патоморфологических изменений в ПЖ у пациентов с ожирением является липоматоз, представляющий собой жировую инфильтрацию и замещение жиром экзокринных желез [74].

В настоящее время считается, что наличие и выраженность липоматоза ПЖ тесно коррелирует с конкретными параметрами метаболического синдрома, такими как выраженность и характер ожирения, концентрация глюкозы в крови натощак, уровень HbA1c и дислипидемией. Возможно, что стеатоз ПЖ может являться одним из основных триггеров развития метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа [75].

В настоящее время для названия, ассоциированного с ожирением липоматоза ПЖ, предложен термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» (НАЖБПЖ) [76]. Некоторые исследователи считают, что НАЖБПЖ должна стать наравне с НАЖБП составной частью метаболического синдрома. В пользу данного мнения свидетельствует достоверный рост числа пациентов с инсулинорезистентностью на фоне развивающегося ПЖ [77–80].

В основе развития жировой инфильтрации ПЖ лежат различные процессы, приводящие к воспалительным изменениям, последующей гибели ацинарных клеток и их замене адипоцитами. Учитывая, что ПЖ и печень имеют сходное эмбриологическое происхождение, можно предположить, что НАЖБП и НАЖБПЖ имеют схожий итог по типу злокачественного перерождения [81–84].

Рак ПЖ — одна из наиболее распространенных и сложно поддающихся лечению форм рака во всем мире. Данные мета-анализов свидетельствуют о более частом развитии рака ПЖ у пациентов с повышенным ИМТ [85]. Так, у женщин и мужчин с избыточным весом риск развития рака ПЖ увеличивается на 10 и 13% соответственно. На каждые дополнительные 10 см окружности талии риск развития рака ПЖ увеличивается на 11% [86].

В клинической практике специфические лекарственные препараты для лечения стеатоза ПЖ не применяются. Развитие секреторной недостаточности ПЖ требует стандартных лечебных тактик, так, в случае появления внешнесекреторной недостаточности терапия основывается на применении заместительных ферментных препаратов. Наиболее эффективной мерой лечения НАЖБПЖ являются мероприятия по снижению избыточной массы тела, включая аэробные физические нагрузки и гипокалорийную диету. Установлено, что снижение массы тела на 8,9% приводит к статистически значимому уменьшению содержанию жира в ПЖ и улучшению прогноза у пациентов с НАЖБПЖ [88].

### **Заболевания тонкой и толстой кишки у пациента с ожирением**

Крупные эпидемиологические исследования конца XX — начала XXI века свидетельствуют, что рост заболеваемости ожирением ассоциирован с ростом заболеваемости колоректальным раком. Колоректальный рак занимает третье место в структуре рака у мужчин и второе место у женщин, причем встречаемость данной патологии достоверно выше в развитых странах [89]. Данная фор-

ма рака является третьей ведущей причиной смерти от опухолей среди обоих полов в Соединенных Штатах Америки [90].

Развитию рака толстой кишки, как правило, предшествуют доброкачественные изменения слизистой, в частности, аденоматозные неоплазии. В многоцентровом исследовании Sedjo et al. было продемонстрировано, что пациенты, которые набирали более 2 кг в течение пяти лет, имели достоверно большие риски выявления аденоматозных полипов при фиброколоноскопии [91].

В результате анализе данных, собранных из семи исследований, Jacobs E. et al. авторы сообщили о повышенном риске рецидива аденомы кишечника у мужчин с ожирением (ОШ = 1,36), однако у женщин данной связи не выявлялось [92]. В других исследованиях также было продемонстрировано повышение риска рецидивов аденоматозных полипов лишь у мужчин, причем только в проксимальных отделах толстой кишки [93–95].

В основе развития доброкачественных образований слизистой у пациентов с ожирением лежат различные патологические влияния, связанные с сигнальными путями инсулина и инсулиноподобного фактора роста, избыточной секрецией адипокинов жировой тканью, наличием хронического системного воспаления, а также влияниями со стороны кишечной микробиоты [96–102].

Избыточные концентрации инсулина и инсулиноподобного фактора роста ответственны за нарушения пролиферации и дифференцировки, уменьшение апоптоза клеток слизистой оболочки толстого кишечника [103, 104]. Повышенный риск наличия неопластических изменений в слизистой оболочке толстой кишки также ассоциирован с повышенным уровнем лептина [105–107].

Ассоциация повышенного риска неопластических изменений с уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста лежит в основе повышенного риска данных изменений у пациентов с абдоминальной формой ожирения и метаболическим синдромом [108, 109].

Дискуссионным является вопрос, способно ли снижение веса уменьшить риск развития или рецидива доброкачественных новообразований толстой кишки. В ретроспективном исследовании японских авторов было продемонстрировано, что потеря веса на 5% и более в течение одного года была ассоциирована с уменьшением риска рецидивов полипов [110, 111].

В многочисленных исследованиях также сообщалось о повышенном риске колоректального рака у пациентов с ожирением, в особенности у мужчин, кроме того, у пациентов с ожирением рак толстой кишки, как правило, выявляется на более запущенных стадиях [112–119]. Наличие ожирения у пациента с колоректальным раком ассоциировано с плохими результатами хирургического лечения за счет увеличения времени операции, большей потери крови, развития инфекционных осложнений [120–123].

#### Заключение

У пациентов с ожирением значительно увеличиваются риски развития различных заболеваний пищевода, желудка, печени и желчевыводящих путей, ПЖ, толстого кишечника. При этом особенно драматичным является увеличение риска возникновения злокачественных новообразований на всех уровнях ЖКТ [2]. В основе патологического влияния ожирения на состояние органов ЖКТ лежит хроническое субклиническое воспаление, проявляющееся повышением концентрации провоспалительных цитокинов, патологическим функционированием воспалительных клеток, изменением процессов межклеточного взаимодействия и гормональными сдвигами. Данные изменения максимально выражены у пациентов с абдоминальным вариантом ожирения [4, 5].

В процессе курации пациентов с ожирением терапевтам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей следует оценивать в динамике состояние органов ЖКТ для предотвращения развития серьезных заболеваний, в том числе онкопатологии. Кроме того, выявление ассоциированных с ожирением заболеваний органов ЖКТ, зачастую возникающих до мани-

фестации сахарного диабета второго типа и кардиальной патологии, может повысить приверженность пациентов к мероприятиям, направленным на снижение веса, что может предотвратить развитие метаболических расстройств, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность.

#### Список литературы

1. <http://www.who.int/en> Обращение от 22.11.2017.
2. Andres A., Michael C. Gastrointestinal Morbidity in Obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1311: 42–56.
3. Simanekov V.I., Tikhonov S.V., Dekkanova V.D. Irritable Bowel Syndrome in a Patient with Obesity, Accident or Regularity? *Медицинский алфавит.* 2017; 40(4): 17–23.
4. Faloi E., Michetti G., De Robertis M., et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2012; 2012: 7–16.
5. Stienstra R., Tack C., Kanneganti T-D., et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell metabolism.* 2012; 15(1): 10–8.
6. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2011; 8(6): 340–7.
7. Anggiansah R., Sweis R., Anggiansah A., et al. The effects of obesity on oesophageal function, acid exposure and the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2013; 37(5): 555–563.
8. Crowell M., Bradley A., Hansel S., et al. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(3): 553–559.
9. Nilsson M., Lundegårdh G., Carling L., et al. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2002; 37(6): 626–30.
10. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2003; 290(1): 66–72.
11. Nordstedt H., Zheng Z., Cameron A., et al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology.* 2008; 134(4): 921–8.
12. Hampel H., Abraham N., El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine.* 2005; 143(3): 199–211.
13. Cai N., Ji G.Z., Fan Z.N., et al. Association between body mass index and erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(20): 2545–53.
14. Singh S., Sharma A., Murad M., et al. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013. 15: 18–23
15. El-Serag H., Kvapil P., Hacken-Bitar J., et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2151–2156.

16. Kendall B., Macdonald G., Hayward N., et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008; 57(4): 448–54.
17. Rubenstein J., Kao J., Madanick R., et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2009; 58(12): 1583–9.
18. Ryan A., Duong M., Healy L., et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer epidemiology*. 2011; 35(4): 309–19.
19. Ogunwobi O., Beales I. Leptin stimulates the proliferation of human oesophageal adenocarcinoma cells via HB-EGF and Tgfa $\alpha$  mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *British journal of biomedical science*. 2008; 65(3): 121–7.
20. Eslick G. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2012; 13(5): 469–79.
21. Delgado-Aros S., Locke G., Camilleri M., et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2004; 99(9): 1801–6.
22. Yamamoto S., Watabe K., Takehara T. Is obesity a new risk factor for gastritis? *Digestion*. 2012; 85(2): 108–10.
23. Kim H., Yoo T., Park D., et al. Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22(4): 477–81.
24. Yamamoto S., Watabe K., Tsutsui S., et al. Lower serum level of adiponectin is associated with increased risk of endoscopic erosive gastritis. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(8): 2354–60.
25. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Current pharmaceutical design*. 2010; 16(17): 1896–901.
26. Yang P., Zhou Y., Chen B., et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009; 45(16): 2867–73.
27. Ericksen R., Rose S., Westphalen C., et al. Obesity accelerates *Helicobacter felis*-induced gastric carcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and TH17 response. *Gut*. 2013; 22(4): 477–81.
28. Bellentani S., Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2009; 8(1): 8–12.
29. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine*. 2000; 132(2): 112–7.
30. Attar B. M., Van Thiel D. H. Current concepts and management approaches in non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 10–14.
31. Ivashkin V. T., Drapkina O. M. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *UEGW/WCOG GASTRO*. 2009; Nov.: 21–25.
32. Rahman R. N., I. J. A. Nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis is an emergent and independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a population based study. *Hepatology (Baltimore)*. 2012; 56: 241–243.
33. Nouredin M., Lam J., Peterson M. R., et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013; 58: 1930–1940.
34. Angulo P., Hui J. M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45: 846–854.
35. Chen J., Talwalkar J. A., Yin M., et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011; 259: 749–756.
36. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S., et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatology*. 2013; 59: 859–871.
37. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140: 124–131.
38. Yang J. D., Abdelmalek M. F., Pang H., et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 59: 1406–1414.
39. Zelber-Sagi S., Lotan R., Shlomo A., et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatology*. 2012; 56: 1145–1151.
40. Chang Y., Ryu S., Sung E., et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. *Gut*. 2009; 58: 1419–1425.
41. Fan J. G., Zhou Q., Wo Q. H. Effect of body weight mass and its change on the incidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2010; 18: 676–679.
42. Kim H. K., Park J. Y., Lee K. U., et al. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci*. 2009; 337: 98–102.
43. Rotman Y., Sanyal A. J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66: 180–190.
44. Tsai C.-J. Steatohepatitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1857–1863.
45. Everhart J. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Annals of internal medicine*. 1993; 119(10): 1029–1035.
46. Dittrick G., Thompson J., Campos D., et al. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obesity surgery*. 2005; 15(2): 238–242.
47. Guh D., Zhang W., Bansback N., et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88–90.
48. Tsai C.-J., Leitzmann M., Willett W., et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 80(1): 38–44.
49. Tsai C.-J., Leitzmann M., Willett W., et al. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut*. 2006; 55(5): 708–14.
50. Tsai C.-J. Steatohepatitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1857–63.
51. Mathus-Vliegen E., Van Ierland-Van Leeuwen M., Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(1): 9–16.
52. Nakeeb A., Comuzzie A., Al-Azzawi H., et al. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(7): 940–942.
53. Tran K., Goldblatt M., Swartz-Basile D., et al. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7(7): 857–860.
54. Cirillo D. J., Wallace R. B., Rodabough R. J., et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005; 293: 330–339.
55. Gabbi C., Kim H. J., Barros R., et al. Estrogen-dependent gallbladder carcinogenesis in LXRbeta $^{-/-}$  female mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 14763–14768.
56. Yoo E. H., Lee S. Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47: 795–807.
57. Stahlberg D., Rudling M., Angelin B., et al. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*. 1997; 25: 1447–1450.
58. Di Ciaula A., Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases: interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment. *Eur J Intern Med*. 2014; 25: 865–73.
59. Hsing A. W., Bai Y., Andreotti G., et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: A population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2007; 121: 832–838.
60. Wolk A., Gridley G., Svensson M., et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 13–21.
61. Jamal M. M., Yoon E. J., Vega K. J., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among American veterans. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 5274–5278.
62. Hou L., Xu J., Gao Y. T., et al. CYP17 MspA1 polymorphism and risk of biliary tract cancers and gallstones: A population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2006; 118: 2847–2853.
63. Ji J., Hemminki K. Variation in the risk for liver and gallbladder cancers in socioeconomic and occupational groups in Sweden with etiological implications. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005; 78: 641–649.
64. Moerman C. J., Bueno D. M. H., Runia S. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract: a population-based case-control study in The Netherlands. *Eur J Cancer Prev*. 1994; 3: 427–436.
65. Tan W., Gao M., Liu N., et al. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2015; 7(10): 8321–8334.
66. Foster J. M., Hoshi H., Gibbs J. F., et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann. Surg. Oncol*. 2007; 14: 833–840.
67. Hursting S. D., Hursting M. J. Growth signals, inflammation, and vascular perturbations: Mechanistic links between obesity, metabolic syndrome, and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1766–1770.
68. Dali-Youcef N., Mecili M., Ricci R., et al. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann. Med*. 2013; 45: 242–253.
69. DeFronzo R. A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14(3): 173–194.
70. Koh K. K., Han S. H., Quon M. J. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(11): 1978–1985.

71. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med.* 2006; 38(1): 64–80.
72. Ogilvie R. The island of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol.* 1933. 37(3): 473–481.
73. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1978; 86: 367–673.
74. Stamm B. H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathology.* 1984; 15: 677–683.
75. Wu W. C., Wang C. Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 77–80.
76. Van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010; 39(8): 1185–1190.
77. Sasaki M., Nakanuma Y., Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 1998; 48(7): 566–568.
78. Diamond I., Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics.* 1960; 25: 248–257.
79. Murayama S., Robinson A. E., Mulvihill D. M., et al. MR imaging of pancreas in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 1990; 20(7): 536–539.
80. Cubuk M., Arslan G., Ceken K., et al. Shwachman-Diamond syndrome. A case report. *Acta Radiol.* 2000; 41(6): 627–628.
81. Lee J. H., Bae S. H., Yu J. J., et al. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* 2008; 23(1): 142–145.
82. Daentl D. L., Frias J. L., Gilbert E. F., et al. The Johanson-Blizzard syndrome: case report and autopsy findings. *Am J Med Genet.* 1979; 3(2): 129–135.
83. Raeder H., Haldorsen I. S., Erstrand L., Gruner R., et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes.* 2007; 56(2): 444–449.
84. Carter R., Mouralidarane A., Soeda J., et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. *PLoS One.* 2014; 9(3): 10–12.
85. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008. *Int J Cancer.* 2010; 127(12): 2893–2917.
86. Aune D., Greenwood D., Chan D., et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2012; 23(4): 843–52.
87. Pinnick K. E. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16: 522–530.
88. Rossi A. P., Fantin F., Zamboni G. A. et al. Effect of moderate weight loss on hepatic, pancreatic and visceral lipids in obese subjects. *Nutrit. Diabet.* 2012; 2: 32–35.
89. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase. GLOBOCAN. 2015; 136(5): 359–386.
90. Siegel R., Ma J., Zou Z., Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1): 9–29.
91. Sedjo R. L., Byers T., Levin T. R., et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(3): 526–531.
92. Jacobs E. T., Ahnen D. J., Ashbeck E. L., et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol.* 2009 Mar 15; 169(6):657–666.
93. Kim M. C., Jung S. W., Kim C. S., et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of recurrent colorectal adenomas in Korean men. *Int J Obes (Lond).* 2012 Jul; 36(7): 1007–1011.
94. Laiyemo A. O., Doubeni C., Badurdeen D. S., et al. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy.* 2012; 44(9): 813–818.
95. Kono S., Handa K., Hayabuchi H., et al. Obesity, weight gain and risk of colon adenomas in Japanese men. *Jpn J Cancer Res.* 1999; 90(8): 805–811.
96. Gallagher E. J., LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology.* 2011; 152(7): 2546–2551.
97. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology.* 2007; 132(6): 2208–2225.
98. Bardou M., Barkun A. N., Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013; 62(6): 933–947.
99. Shen J., Obin M. S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013; 34(1): 39–58.
100. Alemán J. O., Eusebi L. H., Ricciardiello L., et al. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology.* 2014; 146(2): 357–373.
101. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 1: 21–23.
102. Ohtani N., Yoshimoto S., Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection. *Cancer Res.* 2014; 74(7): 1885–1889.
103. Sandhu M. S., Dunger D. B., Giovannucci E. L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(13): 972–980.
104. Jiang B., Zhang X., Du L. L., et al. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGF1Ps in initiation and progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(6): 1608–1613.
105. Comstock S. S., Hortos K., Kovan B., et al. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014; 9(1): 510–522.
106. Wang D., Chen J., Chen H., et al. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinoma through PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. *J Biosci.* 2012; 37(1): 91–101.
107. Endo H., Hosono K., Uchiyama T., et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 2011; 60(10): 1363–1371.
108. Stocks T., Lukanova A., Bjørge T., et al. Metabolic Syndrome Cancer Project Me-Can Group. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Cancer.* 2011; 117(11): 2398–2407.
109. Ahmed R. L., Schmitz K. H., Anderson K. E., et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer.* 2006; 107(1): 28–36.
110. Almendingen K., Hofstad B., Vatn M. H. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(7): 2238–2246.
111. Yamaji Y., Okamoto M., Yoshida H., et al. The effect of body weight reduction on the incidence of colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(8): 2061–2067.
112. Larsson S. C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3): 556–565.
113. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H., et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(13): 920–931.
114. Keimling M., Renehan A. G., Behrens G., et al. Comparison of associations of body mass index, abdominal adiposity, and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Aug; 22(8): 1383–1394.
115. Moore L. L., Bradlee M. L., Singer M. R., et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(4): 559–567.
116. Dai Z., Xu Y. C., Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(31): 4199–4206.
117. Wang Y., Jacobs E. J., Patel A. V., et al. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(7): 783–792.
118. Brändstedt J., Wangefjord S., Nodin B. Gender, anthropometric factors and risk of colorectal cancer with particular reference to tumour location and TNM stage: a cohort study. *Biol Sex Differ.* 2012; 3(1): 23–25.
119. Li H., Yang G., Xiang Y. B., et al. Body weight, fat distribution and colorectal cancer risk: a report from cohort studies of 134255 Chinese men and women. *Int J Obes (Lond).* 2012; 28(4): 560–561.
120. Akiyoshi T., Ueno M., Fukunaga Y., et al. Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single institution experience in Japan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011; 21(6): 409–414.
121. Amri R., Bordeianou L. G., Sylla P., et al. Obesity, outcomes and quality of care: body mass index increases the risk of wound-related complications in colon cancer surgery. *Am J Surg.* 2014; 207(1): 17–23.
122. Hawkins A. T., Berger D. L., Shellito P. C., et al. Wound dehiscence after abdominoperineal resection for low rectal cancer is associated with decreased survival. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57(2): 143–150.
123. Steins Bisschop C. N., van Gils C. H., Emaus M. J., et al. Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPICPANACEA study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(1): 139–147.



# Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени



Е.И. Сас

Е.И. Сас, д.м.н., проф. второй кафедры терапии усовершенствования врачей<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

## Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease

E. I. Sas

Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg State Pediatric University; Saint Petersburg, Russia

### Резюме

В статье рассмотрены комплексные механизмы терапии неалкогольной жировой болезни печени, роль влияния L-орнитина-L-аспартата на уровень гормона роста человека при физических нагрузках различной интенсивности, стрессах, утомлениях, приеме алкоголя и нарушениях сна. Приведены результаты исследования клинической эффективности препарата L-орнитина-L-аспартата у 96 больных неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, L-орнитин-L-аспартат, физические нагрузки, гормон роста человека, стресс, утомление.

### Summary

Complex mechanisms of therapy of non-alcoholic fatty liver disease, the role of L-ornithine-L-aspartate in the level of human growth hormone, with physical loads of various intensity, stress, fatigue, alcohol intake and sleep disorders are considered in the article. The results of the study of clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in 96 patients with non-alcoholic steatohepatitis are presented.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, L-ornithine-L-aspartate, physical loads, human growth hormone, stress, fatigue.

Модификация образа жизни большинства населения, наблюдаемая последние десятилетия, сопровождается неотъемлемым воздействием на организм человека радиационных, токсических, климатических, поведенческих и других факторов. Анализ питания показал, что подавляющее большинство людей потребляют много жиров, и содержание их в суточном рационе превышает 40% при норме не более 25% [1]. Кроме того, резко снизилось потребление пищевых волокон, содержание которых в суточном рационе должно достигать 40–50 г, в то время как современный человек потребляет не более 15–20 г. Рафинированные углеводы, потребляемые как с продуктами питания, так и со сладкими газированными напитками, превысили таковые на два порядка по сравнению с началом XX века. Следует отметить прогрессирующую гиподинамию у населения и, как следствие, необходимость снижать калорийность пищи, в то время как потребность в эссенциальных (не синтезируемых в организме человека) компонентах

(таких как витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты) осталась прежней. Результатом вышеперечисленных изменений явился прогрессирующий рост случаев ожирения, сахарного диабета, нарушений липидного обмена, лежащих в основе развития метаболического синдрома (МС) [2].

Социально-экономическую значимость болезней, ассоциированных с МС трудно переоценить. Так, в мире умирает более 17 млн больных с заболеваниями системы органов кровообращения, а в структуре общей смертности удельный вес этих болезней составляет 56%. В России, по данным государственного доклада о состоянии здоровья населения, в последние годы неуклонно возрастают показатели общей заболеваемости болезнями органов кровообращения, достигнувшие в 2014 году 194,7 случая на 100 тысяч человек [3].

Таким образом, в настоящее время актуализировалась основная проблема современной клинической медицины: совершенствование под-

ходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с МС и предшествующих развитию сердечно-сосудистой патологии. В основе данной категории заболеваний лежат, как правило, первичное формирование нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность) и дислипотеидемии атерогенного профиля. Наиболее ранними клиническими эквивалентами в этих условиях являются неалкогольный стеатогепатоз (СГ) и стеатогепатит (НАСГ). Предполагается, что развитие дистрофических, воспалительно-некротических и фибротических изменений печени закономерно связано с нарушением процессов перекисного окисления липидов и жировым повреждением гепатоцитов [4, 5].

Основополагающим элементом комплексной терапии НАСГ является модификация образа жизни: расширение двигательной активности и гипохолестериновая диета (снижается содержание жира в молоке, ограничивается прием яиц, употребление печени, икры, красного мяса и т. п.), увеличение доли пищевых

волокон [6, 7]. Актуальным вопросом до настоящего времени является медикаментозная терапия НЖБП. Одной из причин отсутствия рекомендаций в данном направлении являются разнонаправленные нарушения у пациентов с данным заболеванием (у некоторых пациентов на первый план выходят нарушения углеводного обмена — сахарный диабет и т. д., у других — нарушения липидного обмена ит.д.). В этой связи поиск препаратов, оказывающих положительное действие на основные патогенетические звенья НЖБП как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии, остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии.

Основная функция L-орнитина-L-аспартата — снижение уровня аммиака в организме. Действие препарата связано с его участием в орнитинном цикле мочевинообразования (нормализует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитинкарбамоилтрансферазы и карбамоилфосфатсинтетазы). Его вторичный эффект, как правило, необоснованно крайне мало используемый в практике — стимуляция выработки соматотропного гормона. Однако необходимо сразу конкретизировать данный механизм: он носит исключительно физиологический механизм. Собственно, в этом его сильные и слабые стороны. С одной стороны, мы не сможем навредить организму, поскольку сработают те же физиологические механизмы отрицательной обратной связи. С другой стороны, мы должны разобрать и учесть все остальные необходимые условия стимуляции выброса соматотропного гормона. Глубокий ночной сон является необходимым условием выработки СТГ: как только человек засыпает, уровень СТГ в крови сразу повышается, особенно в первые два часа сна (но при наличии в структуре сна глубоких фаз). Одна из основных функций СТГ — жиромобилизующая: расщепление подкожной жировой клетчатки и поступление в кровь СЖК и триглицеридов. Естественно, при этом замедляются катаболические (кроме жировой ткани)

и усиливаются анаболические процессы в организме. Однако основной функцией СТГ является поддержание уровня глюкозы: на уровень глюкозы крови СТГ оказывает влияние, противоположное действию инсулина, т. е. повышает уровень глюкозы в крови. Закономерно, что прием высокоуглеводной и высокожировой пищи приводит к снижению уровня СТГ. Однако основное действие СТГ — стимуляция линейного роста: СТГ ускоряет рост костей и мягких тканей, действуя через инсулиновые факторы роста, ускоряет синтез белка, обеспечивая положительные азотистый и фосфорный балансы. Вследствие этого референтные значения для СТГ принципиально изменяются в зависимости от возраста: в период новорожденности — исходно высокие концентрации СТГ с последующим снижением (1–7 дней: 1,18–27; 8–15 дней: 0,69–17,3; 1–3 года: 0,43–2,4 нг/мл). В дальнейшем отмечаются два физиологических пика повышения уровня СТГ с последующей стабилизацией с 19 лет на уровне 0,97–4,70 нг/мл, поскольку СТГ проявляет в основном метаболические эффекты: липолитический, гипергликемический и анаболический. В свете последних данных об эндокринной активности скелетной мускулатуры и ее положительном эффекте на течение воспалительных изменений в печени анаболический эффект приобретает принципиально значимый эффект [7]. С другой стороны, становится необходимо проследить все факторы как способствующие повышению уровня СТГ, так и препятствующие данному эффекту. Так, к стимулирующим факторам будут относиться:

- соматолиберин;
- грелин (гормон, выделяющийся P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка при длительном отсутствии пищи);
- сон;
- физические упражнения;
- употребление определенных аминокислот (аргинин, орнитин);
- эстрогены (у женщин базальный уровень гормона роста обычно чуть выше, чем у мужчин);
- гипогликемия;

- глюкокортикоиды (при краткосрочном воздействии при длительном стрессе уровень СТГ падает);
- тиреоидные гормоны (гипертиреоз всегда сопровождается повышенным уровнем СТГ и наоборот).

Таким образом, мы видим, что использование орнитина (или) аргинина будет приводить к физиологической стимуляции и повышению уровня СТГ. Данный эффект уже давно использовался в спортивной медицине [8]. Преимущество данной методики в том, что увеличение дозы орнитина (20 г и более) не приводит к значимым гормональным изменениям, поскольку стимуляция носит физиологический эффект. Однако можно сразу же определить и все состояния, при которых использование орнитина не окажет значимого эффекта: сахарный диабет (декомпенсированный или субкомпенсированный); гипотиреоз; ночной прием пищи (особенно высокожировой или высокоуглеводной).

Предполагается, что действие орнитина реализуется через блокаду секреции ингибитора гормона роста соматостатина. Он также значительно повышает эффективность релизинг-гормона гормона роста, что также объясняет зависимость эффекта от факторов, негативно оказывающих влияние на выделение СТГ [9].

Закономерно целью нашего исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата у больных неалкогольным стеатогепатозом (НАСГ).

В состав анализируемой выборки было привлечено 96 больных НАСГ, средний возраст которых составил  $44,6 \pm 11,4$  года. Соотношение мужчин и женщин среди больных НАСГ было 45,8 и 54,2% (44 и 52 человека соответственно). Средний возраст мужчин составил  $45,1 \pm 11,4$  года, женщин —  $41,1 \pm 12,1$  года.

Всем больным в динамике было проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее:

- оценку выраженности клинических проявлений болевого абдо-

минального и диспептического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность);

- определение биохимических показателей крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутаминтранспептидаза (ГГТП), амилаза, глюкоза, калий, церулоплазмин, медь, железо, протромбин,  $\alpha 1$ -антитрипсин, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, С-пептид);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), триглицериды (ТГ));
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости;
- оценку микробного пейзажа кала;
- определение маркеров вирусных гепатитов и выполнение ПЦР;
- осмотр нарколога на предмет исключения склонности к употреблению алкоголя;
- оценку уровня гормонов (глюкагон, кортизол, тестостерон, эстрадиол, соматотропный гормон (СТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)).

В ходе проведения исследования пациенты были разделены на две группы. Программа лечения пациентов первой группы включала, помимо диетотерапии и модификации образа жизни, дополнительное назначение L-орнитина-L-аспартата («Гепа-Мерц», «Мерц Фарма» ГмбХ) 0,06–0,08 г/кг (3 г по 2–3 пакетика) на ночь сроком два месяца. Программа лечения группы сравнения заключалась в диетотерапии и модификации образа жизни. Все больные группы сравнения с выявленным СД того типа и гипотиреозом исключались из исследования.

Важное практическое значение имела оценка коррекции выявлен-

**Таблица 1**  
Динамика уровней АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л) и общего билирубина (мкмоль/л) у больных НАСГ в ходе лечения,  $n \pm m$

День исследования	Группа I НАСГ n = 44	Группа II НАСГ n = 52
АЛТ до лечения	65,5 ± 14,4	63,1 ± 16,8
АЛТ через 1 месяц	41,2 ± 6,4	53,0 ± 9,3
АЛТ через 2 месяца	30,3 ± 7,3*	58,4 ± 6,3
АСТ до лечения	51,2 ± 11,2	50,2 ± 8,2
АСТ через 1 месяц	34,2 ± 4,2*	47,1 ± 6,1
АСТ через 2 месяца	25,4 ± 6,6*	38,1 ± 6,9
Билирубин до лечения	29,7 ± 6,3	30,1 ± 5,9
Билирубин через 1 месяц	19,6 ± 5,4	17,4 ± 5,4
Билирубин через 2 месяца	14,2 ± 4,2	16,7 ± 7,3

Примечание: \* — различия с группой сравнения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**  
Показатели липидограммы (ммоль/л) у больных НАСГ в зависимости от вида проводимой терапии,  $n \pm m$

День исследования	Группа I НАСГ n = 44	Группа II НАСГ n = 52
ОХС, до лечения	8,5 ± 1,1	8,4 ± 1,2
ОХС, 1 месяц	7,5 ± 1,2	8,1 ± 0,9
ОХС, 2 месяца	6,5 ± 1,1*	7,9 ± 0,7
ЛПВП, до лечения	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
ЛПВП, 1 месяц	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
ЛПВП, 2 месяца	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,3
ЛПНП, до лечения	6,1 ± 0,6	6,2 ± 0,5
ЛПНП, 1 месяц	5,1 ± 0,8	5,9 ± 0,4
ЛПНП, 2 месяца	4,9 ± 0,5	5,1 ± 0,7
ТГ, до лечения	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,8
ТГ, 1 месяц	1,5 ± 0,4	1,9 ± 0,4
ТГ, 2 месяца	1,1 ± 0,3*	1,6 ± 0,3
КА, до лечения	6,2 ± 0,5	6,4 ± 0,6
КА, 1 месяц	5,1 ± 0,5	5,3 ± 0,4
КА, 2 месяца	4,3 ± 0,3*	4,9 ± 0,3

Примечание: \* — различия с группой сравнения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

ных изменений у больных НЖБП в процессе лечения. Так, изучалась динамика трансаминаз и билирубина у пациентов с НЖБП в ходе терапии с использованием L-орнитина-L-аспартата (табл. 1).

Как следует из табл. 1, у больных НАСГ отмечалась умеренная тенденция к снижению активности АЛТ к концу первого месяца лечения в обеих группах, в то же время уровень АЛТ во второй группе через два месяца несколько возрастал. Между тем у пациентов с НАСГ были зарегистрированы

достоверные отличия между активностью АЛТ через два месяца, в первой группе этот показатель составил  $30,3 \pm 7,3$  Е/л, а во второй —  $58,4 \pm 6,3$  Е/л.

Однонаправленные изменения наблюдались в группах при анализе динамики уровня АСТ и билирубина. Так, в обеих группах на фоне проводимой терапии снижался уровень АСТ, однако в I группе снижение было более выраженным, и через два месяца у пациентов с НАСГ разница по сравнению со II группой приобретала достоверный характер ( $p < 0,03$ ).

Параллельно изменениям углеводного обмена оценивалась динамика показателей липидограммы на фоне проводимого лечения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, уровень ОХС в I группе несколько снижался через один месяц, а к концу второго месяца в большинстве случаев достигал референтных величин, достоверно отличаясь от показателей пациентов II группы. Во II группе отмечалась незначительная тенденция к снижению уровня ОХС через один месяц, составив  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л, с последующим продолжением этой динамики и к концу второго месяца, когда уровень ОХС достиг показателей  $7,9 \pm 0,7$  ммоль/л. Аналогичные изменения были отмечены в динамике уровня ЛПНП и КА. В I группе у пациентов отмечалось снижение уровня ЛПНП с  $6,1 \pm 0,6$ , до  $5,1 \pm 0,8$  ммоль/л на первый месяц и  $4,9 \pm 0,5$  ммоль/л через два месяца. У пациентов II группы выявлялась та же самая динамика. Анализ изменения уровня ТГ, как одной из основных патогенетических характеристик НЖБП, в ходе лечения позволил установить достоверное снижение к концу второго месяца в опытной группе с НАСГ ( $p < 0,04$ ). Таким образом, соблюдение диеты и модификация образа жизни сопровождались положительной динамикой в обеих группах, что еще раз указывает на необходимость соблюдения этих очень важных аспектов в терапии НЖБП. Однако целью нашего исследования было определение клинической эффективности и переносимости L-орнитина-L-аспартата. Поэтому двумя очень важными показателями в данном исследовании было определение переносимости препарата и влияние его на уровень СТГ. Исходно в исследование вошло 100 пациентов (из них 45 пациентов основной группы и 55 пациентов группы сравнения). Однако четыре пациента (в том числе один из основной группы) были исключены из исследования по причине нарушения диетических и режимных мероприятий. Из 45 пациентов основной группы (в том числе и выбывший из исследования пациент) не отмечали побочных реакций, которые стали бы

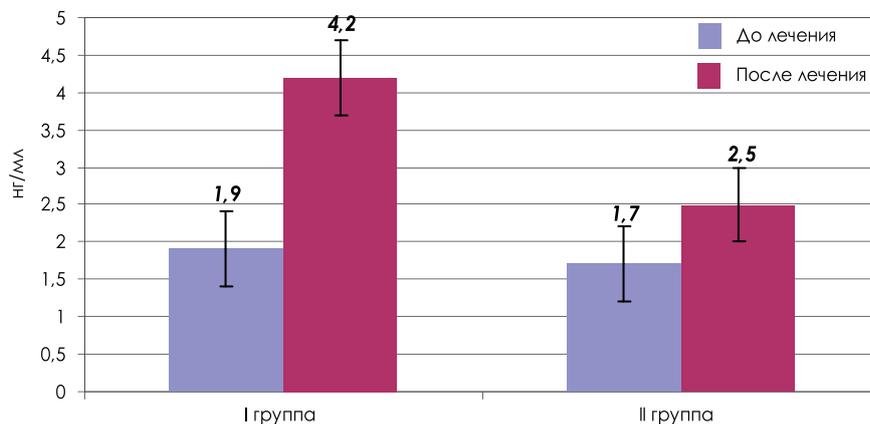


Рисунок 1. Изменение уровня СТГ в процессе лечения в обеих группах.

причиной отмены препарата. У трех пациентов было отмечено усиление изжоги (в анамнезе у пациентов была гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), что потребовало дополнительного назначения альгината. Оценка изменений уровня СТГ у пациентов выявила однонаправленную динамику: соблюдение диетических рекомендаций и модификация образа жизни сопровождались увеличением уровня СТГ в обеих группах (рис. 1).

Дополнительное использование L-орнитина-L-аспартата позволило достигнуть более чем двухкратного увеличения уровня СТГ. Однако необходимо отметить несколько фактов: в начале исследования у большинства пациентов уровень СТГ находился на нижней границе нормы, диетические и режимные мероприятия, проводимые для лечения пациентов с НЖБП, параллельно являются факторами, стимулирующими повышение уровня СТГ (что, собственно, и продемонстрировали пациенты группы сравнения). Тем не менее использование L-орнитина-L-аспартата в основной группе позволило достигнуть достоверного повышения уровня СТГ с  $1,9 \pm 1,1$  до  $4,2 \pm 0,9$  нг/мл.

### Вывод

Таким образом, применение препарата L-орнитина-L-аспартата («Гепа-Мерц») в составе комплексной терапии НАСГ способствовало не только нормализации биохимической активности, но и уменьшению атерогенных изменений фракций липопротеидов сыворотки крови. Важно, что эти изменения были со-

пряжены с достоверным повышением уровня соматотропного гормона ( $p < 0,03$ ). Однако базовым в терапии неалкогольной жировой болезни печени является соблюдение диетических и режимных рекомендаций, которые могут как усиливать действие L-орнитина-L-аспартата, так и в значительной степени нивелировать его положительное действие в случае несоблюдения предписанных рекомендаций.

### Список литературы

1. Thompson GR. The proving of the lipid hypothesis. *Current Opinion in Lipidology*. 10th Anniversary issue. 1999;10(3): 201–205.
2. Danik M. Martirosyan (Ed): *Functional Foods and Chronic Diseases: Science and Practice*. Food Science Publisher; 2011.
3. Адашева Т. В. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии. *Леч. врач.* 2003; 10: 5–7.
4. Клинико-морфологическая диагностика хронических заболеваний печени в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. *Методические рекомендации по теме НИР 4.99.241.п. 12*. СПб., 2000.
5. Лазебник А. Б. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер. арх.* 2003; 75 (8): 51–4.
6. Морозов И. А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 60–4.
7. Jorge C. Correia, Duarte M. S. Ferreira *Inter-cellular: local and systemic actions of skeletal muscle PGC-1s*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. — 2015 26, S. 305–314.
8. Lambert MI, Hefer JA, Millar RP, Macfarlane PW. Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders. *Int J Sport Nutr.* 1993. — Vol. 3. S298–305.
9. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition.* 2002. — Vol. 8. S657–661.



# Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ\*.**

**АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА\*\*.**



**ОЧИЩАЕТ**

ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ**

ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

**ВКЛЮЧАЕТ**

РАБОТУ ПЕЧЕНИ

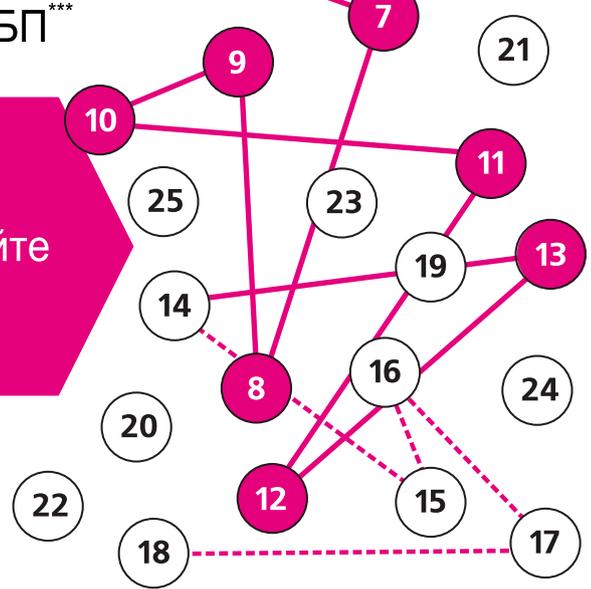
**УЛУЧШАЕТ**

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом гастроэнтерологов России при НАЖБП\*\*\*

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте [www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ](http://www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ)

\* Е. А. Агеева, С. А. Алексеев «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». \*\* Звездчатые клетки печени отвечают за регуляцию кровотока (собственный печеночный автоматизм) и образование соединительной ткани при повреждении печени. R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol. 64 p. 823-833. \*\*\* «Рекомендации для терапевтов: неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение». Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007



# Опыт применения гидролизата плаценты человека в России

**29 марта 2018 года состоялась научная конференция, посвященная оценке эффективности применения плацентарного препарата Лаеннек в клинической практике.**

Мероприятие было организовано при содействии поликлиники № 1 Управления делами Президента Российской Федерации и медицинской корпорации RHANA.

Председатели конференции: профессор Алексеева Людмила Алексеевна (научный руководитель по терапии), профессор Минушкин Олег Николаевич (заведующий кафедрой гастроэнтерологии «ЦГМА» УД Президента РФ). Президент конференции — Диброва Екатерина Александровна (президент корпорации RHANA).

На конференции выступили профессор Минушкин О. Н., профессор Феденко Е. С. (институт иммунологии ФМБА России); Брянцева Ольга Евгеньевна, специалист по медицине anti-age, руководитель учебно-медицинского центра корпорации RHANA.

Препарат Лаеннек был зарегистрирован и разрешен к клиническому применению в Российской Федерации в 2003 году. Основной целью конференции было подведение итогов 15-летнего использования препарата Лаеннек и обсуждение его дальнейших перспектив, исходя из представленных данных.

Профессор Минушкин О. Н. дал характеристику препарату и огласил результаты проведенных исследований в РФ.

**1. Предрегистрационные испытания препарата** прошли на двух базах: кафедре гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ (зав. кафедрой профессор Минушкин О. Н.) и кафедре гастроэнтерологии Института усовершенствования врачей МО РФ (зав. кафедрой профессор Калинин А. В.). Эти исследования были проведены на двух группах больных (с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом). Препарат показал высокую эффективность при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов. Эти данные были опубликованы [1].

**2. Пострегистрационные исследования** были проведены (1-я, 2-я, 3-я группы) на кафедре гастроэнтерологии [2], а также в институте физиологии им. П. К. Анохина (4-я группа) [3].

**Первая группа.** 50 больных хроническим активным гепатитом С, у которых противовирусная терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз: 45 мужчин, 5 женщин (возраст от 32 до 58 лет), продолжительность болезни от 3 до 6 лет.

## Лаеннек — экстракт человеческой плаценты

Состав:

- HGF — фактор роста гепатоцитов (ФРГ);
- NGF — фактор роста нервов (ФРН);
- EGF — фактор роста эпидермиса (ФРЭ);
- FGF — фактор роста фибробластов (ФРФ);
- CSF — фактор роста колоний (ФРК);
- IGF — инсулиноподобный фактор роста (ИФР);
- TGF — трансформирующий фактор роста (ТФР);
- цитокины: интерлейкины 1–6, 8, 10, 12;
- эритропоэтин;
- интерферон;
- низкомолекулярные пептиды;
- нуклеиновые кислоты;
- органические кислоты;
- аминокислоты (всего 18);
- аминокликозиды (уроновая кислота, гиалуроновая кислота);
- витамины: В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, С, D, РР.

## Фармакологические свойства Лаеннека

- Стимуляция регенерации печени.
- Липотропная активность (уменьшение общего содержания липидов и холестерина в печени).
- Влияние на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты).
- Подавление развития фиброза (замедление и обратное развитие фиброза печени).
- Противовоспалительное действие (и обезболивающий эффект в связи с этим).
- Противоаллергическое действие.
- Восстановление апоптоза (борьба с замедлением старения, омоложение).

**Лечение:** интерферон + веро-рибавирин в принятых дозах (шесть месяцев терапии — вирус сохранился, трансаминазы сохранили исходные позиции). Это явилось основанием к назначению Лаеннека (по содержанию в препарате HGF — фактора роста гепатоцитов и TGF — трансформирующего фактора роста).

Лаеннек был назначен в дозе 2 мл по три раза в неделю внутримышечно (3 месяца) с эффектом — резистентность к противовирусному лечению была преодолена. Общая продолжительность лечения составила 14 месяцев.

У четырех больных эффекта получить не удалось.

**Вторая группа.** 50 больных — гепатит В и С сог ВС; В, ТТV. Проводилась противовирусная терапия: сочетание интерферона с рибавирином. Лечение (введение интерферона) сопровождалось высокой температурой, мышечной слабостью, головной болью, гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

Лаеннек был выбран в данной ситуации в связи с противовирусным, иммуномодулирующим эффектами и фактором роста колоний. Препарат вводили по 4 мл

внутривенно капельно № 10 на курс. Удалось преодолеть гематологические осложнения и продолжить противовирусное лечение; купировать лихорадку после введения интерферона и уменьшить мышечную слабость.

Переносимость введения интерферона улучшилась и терапия была доведена до логического завершения.

**Третья группа.** 55 больных ХГ (различной этиологии: В, С как исход СГ при неалкогольной жировой дистрофии печени) в стадии цирроза печени

Все больные имели железо- или  $V_{12}$ -дефицитную анемию, резистентную к лечению факторами дефицита (препаратам железа, витамину  $V_{12}$  и фолиевой кислоте).

#### **Анемия расценивалась**

- легкой степени — 15 больных;
- среднетяжелая и тяжелая — 40 больных.

Назначен Лаеннек в сочетании с железом или витамином  $V_{12}$ .

Лаеннек вводили по 4 мл, всего три введения через день. Ретикулоцитарный криз — на 10-й день у 48 больных, на 15-й день — у семи больных.

Повышенный уровень ретикулоцитов сохранялся на протяжении 1–2 месяцев.

Положительная динамика НВ, эритроцитов, СОЭ фиксировался в течение двух месяцев.

Фиксировалась также положительная динамика: АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубина.

Эритропоэтин.

**Четвертая группа.** Институт физиологии им. П. К. Анохина (директор — академик РАН К. В. Судаков).

Проведено изучение влияния препарата Лаеннек на вегетативные отношения у пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ).

Изучены 60 больных с СХУ, в основе развития которого лежало физическое переутомление, которое приводит к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов ВНС, реализующихся в нарушении деятельности ССС (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатикотоники). Эффект влияния Лаеннека зависел от исходной позиции. В конечном результате происходила нормализация взаимоотношений и купирование СХУ.

Был сделан вывод, что Лаеннек может быть использован в реабилитации больных с СХУ.

Эта часть исследований позволила сделать следующие выводы.

1. Являясь печеночным протектором, Лаеннек может быть использован при лечении острых и хронических воспалительных и метаболических болезней печени.
2. Лаеннек может быть использован для преодоления резистентности к противовирусному лечению.
3. Лаеннек может быть использован для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона.

Препарат Лаеннек зарегистрирован в РФ как печеночный протектор (несмотря на то что препарат содержит несколько факторов роста, по условиям регистрации в Российской Федерации она осуществляется по монопризнаку). В настоящее время существуют несколько классификаций печеночных протекторов, но наиболее удобной, позволяющей выбрать нужный препарат, является классификация, предложенная в 2012 году Минушкиным О. Н., Масловским Л. В., Букшук А. А., которая уже прошла проверку временем. Ниже приводится эта классификация.

#### **Классификация печеночных протекторов**

(Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Букшук А. А., 2012)

1. Препараты с преимущественным воздействием на синдром цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени: Эссенциале форте Н, Ливолин форте, Эсливер, Фосфоглив.
2. Препараты с преимущественным воздействием на синдром холестаза:
  - препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан, Урсофальк и др.;
  - препараты, содержащие S-аденозилметионин — Гептрал.
3. Препараты с преимущественно детоксицирующим действием:
  - применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации: Метадоксил, Ропрен;
  - применяющиеся при лекарственных и др. токсических поражениях;
  - содержащие флавоноиды расторопши: Легалон, Карсил, Силимар, Гепабене;
  - содержащие флавоноиды других растений: Хофитол.
4. Препараты с предположительным антифибротическим действием, рекомендованные к применению в стадии цирроза печени: ЭФЛ (при отсутствии холестаза):
  - препараты, содержащие флавоноиды расторопши: Легалон, Карсил, Силимар;
  - препараты группы полипренолов: Ропрен;
  - препараты урсодезоксихолевой кислоты: Урсосан, Урсофальк.
- 4-А. Препараты с доказанным антифибротическим действием — Лаеннек.
5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С): препараты, содержащие флавоноиды расторопши Силибин, Силимарин (экспериментальные данные); переводящие вирус в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона — Лаеннек.
6. Препараты, стимулирующие регенерацию печеночной клетки и модулирующие иммунную систему: Лаеннек.
7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на состояние центральной и (или) периферической нервной системы: Метадоксил, Ропрен, Гептрал, препараты альфа-липовоевой кислоты.

- Лаеннек может быть использован при выраженных гематологических реакциях, развивающихся на фоне противовирусного лечения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.
- Лаеннек может быть использован у больных с ХЗП и дефицитными формами анемий (железо и  $B_{12}$ ), резистентными к факторам дефицита (для преодоления резистентности).

Материалы по изучению использования препарата в институте иммунологии ФМБА РФ были представлены профессором Феденко Е. С. (Институт иммунологии ФМБА России).

Результаты лечения Лаеннеком больных с atopическим дерматитом и больных с герпес-вирусной инфекцией. Основанием к этому исследованию явилось то, что Лаеннек стимулирует гуморальный иммунный ответ и повышает функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров.

Лечение Лаеннеком получили 187 больных с atopическим дерматитом средне-тяжелого и тяжелого течения. Базовый курс лечения составил: Лаеннек 10 мл внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора и аллерген-специфической терапии. Интервалы введения Лаеннека составили два дня. В настоящем исследовании были изучены 60 больных, которые были разделены на две группы: 1-я — 30 больных, которые получали стандартную терапию и Лаеннек; 2-я — 30 больных, которые получали стандартную терапию. Лечение носило сравнительный характер.

Эффективность лечения представлена на графике.

Лаеннек приводит к клинической ремиссии АД в течение трех месяцев у 83,3% пациентов.

В резюме по этой части исследования было отмечено, что у больных, получавших Лаеннек, наступают:

- быстрый регресс обострения заболевания;
- уменьшение частоты и тяжести последующих рецидивов;
- снижение содержания эозинофилов;
- снижение уровня IgE;
- снижение индексов IGA и SCORAD в 1,5–2,0 раза и более;

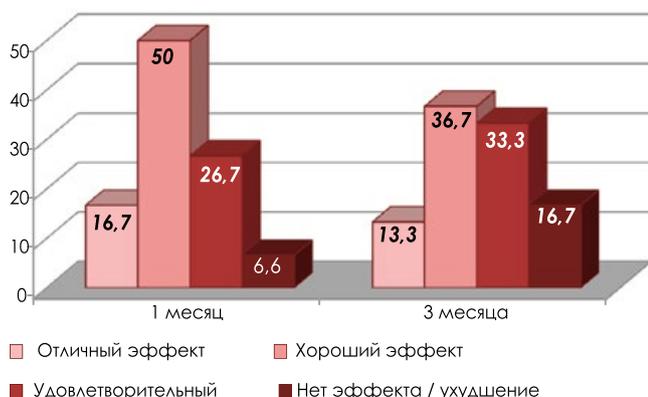


График. Эффективность терапии препаратом Лаеннек у больных АД по общему клиническому впечатлению.

- отказ от приема ТГКС, антигистаминных препаратов (после 4–5 инъекций — 45%, в конце курса терапии — более 80%);
- уменьшение субъективных жалоб.

### Заключение

Включение в схему лечения препарата Лаеннек в большинстве случаев позволяет отменить СГКС (системные глюкокортикостероиды) и циклоспорин, существенно уменьшить потребность в ТГКС, быстрее достигнуть ремиссии заболевания и провести АСИТ причинно-значимыми аллергенами. В некоторых случаях проведение повторных лечебных курсов Лаеннек-терапии в год приводит к стойкой ремиссии заболевания и существенному улучшению качества жизни больных, которые возвращаются к активному труду.

Было проведено изучение влияния плацентарного гидролизата Лаеннек на иммунный статус у больных с хронической герпес-вирусной инфекцией. Иммуномодулирующие эффекты плаценты были известны с 1935 года. В 50-е годы они были подтверждены В. П. Филатовым. После регистрации препарата в России Институтом иммунологии оценено влияние Лаеннека на иммунный статус.

При этом установлено:

- под влиянием гидролизата плаценты происходит нормализация продукции интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$ ;
- происходит повышение продукции ФНО- $\alpha$ ;
- фиксируется тенденция к снижению продукции ИЛ-1 $\beta$  и -6.

### Выводы

- Лаеннек может быть рекомендован как иммуномодулятор при лечении больных хронической вирусной инфекцией.
- Лаеннек нормализует продукцию интерферонов, уменьшая при этом частоту хронизации процесса, частоту рецидивов, не вызывая побочных эффектов.

Брянцева О. Е., специалист по anti-age-медицине, представила материалы, посвященные антивозрастному эффекту Лаеннека. Основную группу препаратов, которые оказывают указанный эффект, называют геропротекторами. В нее входят Ранамидин, Метформин, Аспирин, N-ацетилцистеин, Лаеннек.

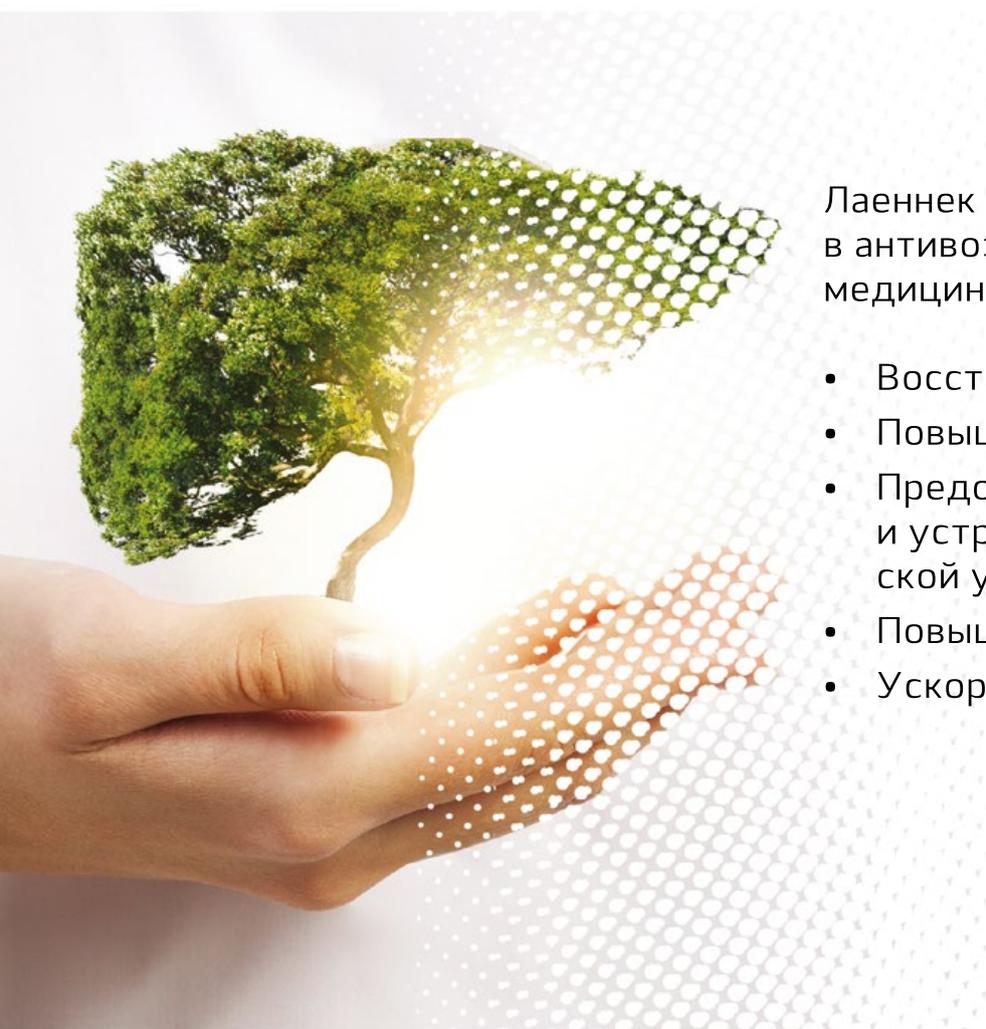
Одним из основных механизмов геропротекции Лаеннека является регуляция каскада рецептора инсулиноподобного фактора роста (IgF1), который обуславливает иммуномодуляторный, геропротекторный и ткане-регенераторный эффекты препарата. Особая роль также принадлежит активации процесса аутофагии, что усиливает переработку лизосомами внутриклеточных загрязнений, которые укорачивают процессы старения. Были представлены данные — экспериментальные (на разных моделях червей, животных) и исследования на человеке, которые подтвердили геропротекторные свойства Лаеннека, замедляющие процессы старения, ускоряющие процессы регенерации (на ранах ускорение

# ЛАЕННЕК – НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ!

60 ЛЕТ  
В ЯПОНИИ

15 ЛЕТ  
В РОССИИ

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ • ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ



Лаеннек успешно применяется в антивозрастной и регенеративной медицине:

- Восстанавливает клетки печени
- Повышает иммунитет
- Предотвращает возникновение и устраняет синдром хронической усталости
- Повышает стрессоустойчивость
- Ускоряет процессы регенерации

Эксклюзивный дистрибутор в России и странах СНГ – Медицинская Корпорация RHANA  
125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1  
+7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03  
[www.laennec.ru](http://www.laennec.ru), [www.rhanaopt.ru](http://www.rhanaopt.ru)  
E-mail: [mail@rhanaopt.ru](mailto:mail@rhanaopt.ru)



их очищения и заживления), выводящие продукты загрязнения клеток (железо, медь) и восстанавливающие их нормальный метаболизм.

Таким образом, 15-летнее изучение препарата Лаеннек в Российской Федерации заметно обогатило отечественную базовую науку о его биологических эффектах; расширило базу использования препарата, установив его иммуномодулирующие свойства. Это является вторым показанием к назначению препарата. Как гепатопротектор Лаеннек также расширил показания к применению:

- гематологические осложнения у больных, получающих противовирусное лечение;
- лечение анемий у больных с патологией печени;
- лечение больных с синдромом хронической усталости.

В перспективе предполагается использование препарата Лаеннек у больных с трудно рубцующимися язвами; у больных со спаянной болезнью, у больных с перегрузкой железом и медью, у больных с тяжело протекающим климаксом (начиная с перименопаузального и постменопаузального периодов); у больных с резистентными к лечению формами сахарного диабета (как первого, так

и второго типов); лечение спаянной болезни, лечение полиневритов (как в рамках цирроза печени, так и самостоятельных форм).

Так что 15-летнее изучение плацентарного препарата Лаеннек в России оказалось плодотворным как в плане расширения наших представлений о биологической роли плацентарных факторов роста, так показаний к клиническому применению. Представленные на проведенной конференции данные открывают перспективу дальнейшего использования препарата Лаеннек.

#### Список литературы

1. Минушкин О. Н., Калинин А. В., Масловский Л. В. и др. «Лаеннек — опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных изменений ткани печени». Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии № 2, 2005, стр. 27–30.
2. Минушкин О. Н. и др. «Патология печени и место Лаеннека в лечении». Учебно-методическое пособие для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, преподавателей высших учебных заведений. Москва, 2017. 23 с.
3. Дудник Е. Н., Судаков К. В. и др. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с разным тонусом ВНС». Вестник РАМН, 2007. № 3. С. 39–43.



**СЕЧЕНОВСКИЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
БИМЕДИЦИНСКИЙ  
САММИТ 2018**

## Уважаемые коллеги!

21–23 мая 2018 года в Сеченовском университете (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) при участии нобелевских лауреатов, а также российских и зарубежных экспертов в области биомедицины пройдет Международный биомедицинский саммит – 2018 (СМБС-2018).

На рабочих площадках саммита нобелевские лауреаты и эксперты представят результаты своих самых последних исследований в области персонализированной медицины, фармаци и трансляционной медицины, регенеративной медицины, молекулярной медицины, инженерии и материаловедения.

SIBS по праву считается одной из крупнейших биомедицинских конференций в России. В саммите принимают участие ведущие мировые эксперты в области наук о жизни, в том числе лауреаты Нобелевской премии. Организационный комитет SIBS ставит своей целью создать эффективную дискуссионную площадку для обмена мнениями между российскими и зарубежными специалистами в области биомедицины.

В 2018 году саммит будет сосредоточен на управлении здоровьем на протяжении всей жизни (Life-long Health Management).

#### Научные темы SIBS 2018

- Персонализированная медицина
- Фармация и трансляционная медицина
- Регенеративная медицина
- Молекулярная медицина
- Инженерия и материаловедение

Формат саммита предполагает проведение пленарных лекций, презентаций молодых ученых, постерных сессий аспирантов и студентов, а также круглых столов с участием лауреатов Нобелевской премии. В конце каждого тематического дня будет подписана резолюция, текст которой будет доступен в открытых источниках.

Важной составляющей мероприятия станет выставка, на которой участники СМБС – 2018 смогут ознакомиться с последними достижениями в области трансляционной, персонализированной, регенеративной и молекулярной медицины.

Открывайте новые возможности, устанавливайте ценные научные контакты, внедряйте достижения в клиническую практику и отмечайте юбилей старейшего медицинского университета России!

#### До встречи на СМБС – 2018 в Москве!

С уважением, председатель оргкомитета,  
д.м.н., проф., член-корр. РАН Свистунов А. А.

**Приглашаем к участию всех заинтересованных лиц.  
Участие в саммите бесплатное.**

Подробную информацию о мероприятии можно найти на сайте [www.sechenov-sibs.confreg.org](http://www.sechenov-sibs.confreg.org)



Е. Ю. Еремина

## Панкреатит у беременных

**Е. Ю. Еремина**, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, главный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия  
**Л. С. Козлова**, к. м. н. доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

ФБГУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск

### *Pancreatitis in pregnancy*

E. Yu. Eryomina, L.S. Kozlova

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



Л. С. Козлова

#### Резюме

**В статье представлены современные данные о распространенности, клинике, особенностях диагностики, дифференциальной диагностики и лечения панкреатита у беременных.**

**Ключевые слова:** панкреатит, диагностика, лечение, беременность.

#### Summary

**The article gives up-to-date information about the most frequent, clinical pictures, diagnostics methods, differential diagnostics and treatment pancreatitis during pregnancy.**

**Key words:** pancreatitis, diagnostics, treatment, pregnancy.

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным повышением интереса клиницистов и исследователей к проблеме соматической патологии у беременных. Профессиональными сообществами разрабатываются и публикуются методические указания, клинические рекомендации и клинические протоколы по преградной подготовке, ведению беременности при наличии у женщин той или иной соматической патологии, по безопасности медикаментозной терапии для беременных, течения беременности, плода и новорожденного. Особого внимания заслуживают публикации, разработанные мультидисциплинарными коллективами авторов, непосредственно работающих с беременными.

Актуальность проблемы патологии органов пищеварительной системы у беременных обусловлена не только ее высокой распространенностью среди населения, в том числе среди женщин репродуктивного возраста, но и широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, позволяющих ранее бездетным семейным парам иметь детей, а также тенденцией к неоправданно широкому спектру медикаментозной терапии и профилактики, приравниваемому к дефектам оказания медицинской помощи [1].

Во время беременности изменяется функционирование и повышается нагрузка на все органы пищеварительной системы. Особое значение это имеет для женщин, уже имеющих ту или иную патологию [2]. Наименее изученным представляется влияние беременности на функцию поджелудочной железы. Длительное время считалось, что панкреатиты у беременных встречаются нечасто [3]. Однако распространенность панкреатита в популяции, как острого, так и хронического, прогрессивно растет во всем мире и во всех возрастных группах, сопровождаясь увеличением смертности от осложнений этого заболевания [3, 4]. По данным A. R. Hart et al. (2009), показатели распространенности и летальности от панкреатита за последние 20 лет выросли втрое. Поэтому на сегодняшний день панкреатит во время беременности уже не является редкой проблемой. Тем более что в России наблюдается рост заболеваемости хроническим панкреатитом как среди взрослых, так и среди детей. Распространенность хронического панкреатита у детей составляет 9–25 случаев, у взрослых — 27–50 на 100 тысяч человек [5]. Хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст на момент установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [6], что, не-

сомненно, требует уточнения данных по распространенности хронического панкреатита у беременных.

Основными причинами хронического панкреатита являются алкоголь, билиарная патология, нарушения питания, курение, гипертриглицеридемия, инфекции, вирусы, паразитарные инвазии, прием ряда лекарств, аутоиммунные процессы и наследственные факторы. В развитии заболевания имеют значение и множество других факторов: ожирение, нарушения кровообращения в непарных висцеральных артериях, заболевания печени, патология сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия, травмы и операции на органах брюшной полости, эндоскопические манипуляции, в частности, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, токсические факторы в быту и на производстве, *Helicobacter pylori* и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, врожденные аномалии поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника и системные заболевания соединительной ткани [7]. В 20–30% случаев хронический панкреатит развивается вследствие перенесенного ранее острого панкреатита, недиагностируемого в 60% случаев [8]. Трансформация острого панкреатита в хронический подтверждается современными методами исследования,

согласно которым через год после перенесенного острого панкреатита различные изменения со стороны поджелудочной железы выявляются более чем в 86% случаев.

Перечисленные причины развития хронического панкреатита в сочетании с улучшением возможностей его диагностики способствуют росту распространенности заболевания среди населения различных возрастных групп и обоих полов, в т.ч. и среди беременных [9]. Принимая во внимание тот факт, что возраст беременных (как первородящих, так и тем более повторнородящих) повышается, следует ожидать увеличения среди них распространенности различных вариантов панкреатита.

Согласно зарубежным данным, ежегодная заболеваемость острым панкреатитом среди населения в целом составляет от 5 до 80 на 100 тысяч человек, а во время беременности примерно 1:1 000–1:10 000 [10–14]. По другим данным, распространенность панкреатита среди беременных составляет один случай на 3–4 тысячи женщин [4, 15], в т.ч. в 88% регистрируется острый панкреатит и в 12% — обострение хронического панкреатита.

Встречающиеся различия данных по распространенности панкреатита у беременных обусловлены включением в анализируемые группы случаев как острого, так и хронического панкреатита [10, 11], а в ряде случаев панкреатита, развившегося в послеродовом периоде [16]. Ретроспективный анализ случаев острого панкреатита у 96 беременных, находившихся на лечении в Парклендской мемориальной больнице Юго-Западного университета Техаса в период 2000–2006 гг. [17], показал, что распространенность острого панкреатита у беременных составила 0,1% от общего количества родов (96232). Чаще он встречался у повторнородящих женщин с избыточной массой тела и наличием камней в желчном пузыре. Материнская смертность при остром панкреатите у беременных составила, по данным исследования, 0,97% (один случай), частота серьезных осложнений — 3,9%. В 5,4% случаев отмечались повторные эпизоды острого панкреатита во время одной беременности и в 6,6% — в первые

три месяца после родоразрешения. Исследование продемонстрировало, что острый панкреатит не оказывает отрицательного влияния на плод, но способствует учащению неблагоприятных исходов беременности по сравнению с показателями среди беременных в целом. Самопроизвольный аборт (20%) и преждевременные роды (16%) имели место при развитии острого панкреатита в I триместре беременности. ДВС-синдром, приводящий к неблагоприятному исходу для женщины и плода, наблюдался в основном как осложнение панкреатита в III триместре.

Чаще панкреатит встречается во II и III триместрах, причем более 50% случаев острого панкреатита во время беременности диагностируются в III триместре [12, 18].

Распространенность панкреатита увеличивается со сроком беременности, а также с числом родов [19]. Чаще, в 63% случаев, панкреатит встречался у повторнородящих, среди которых в 36% случаев во время предыдущих беременностей отмечались рецидивы хронического панкреатита.

Среди установленных причин панкреатита у беременных наиболее распространен билиарнозависимый вариант (66% случаев острого панкреатита), обусловленный в большинстве случаев желчно-каменной болезнью и имеющий более благоприятные исходы по сравнению с другими этиопатогенетическими вариантами заболевания [15]. Максимальный риск развития панкреатита у беременных на фоне желчно-каменной болезни ассоциирован с наличием мелких желчных камней, блокирующих сфинктер Одди и (или) панкреатический проток. Вместе с тем следует учитывать, что во время беременности создаются условия не только для манифестирования уже имеющейся желчно-каменной болезни (в виде желчной колики или острого холецистита, требующего экстренного оперативного и интенсивного консервативного лечения), но и для дебюта данной патологии на фоне свойственных беременности нарушений моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, а также изменений физико-химических свойств желчи. Это во многом объясняет ост

количества случаев панкреатита при повторных беременностях, а также у женщин, страдающих ожирением.

Во время беременности на фоне гормональных перестроек, наиболее выраженных во II и III триместрах, в печеночной желчи повышается содержание холестерина по сравнению с желчными кислотами и фосфолипидами, что приводит к перенасыщению пузырной желчи холестерином и секвестрации желчных кислот в желчном пузыре и тонкой кишке. Снижается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, уменьшается соотношение хенодезоксихолевой и холевой кислот. Увеличение тощакового и постпрандиального содержимого желчного пузыря в сочетании с замедлением его опорожнения из-за снижения сократительной способности является основой для формирования большого остаточного объема перенасыщенной желчи в желчном пузыре. Все перечисленные изменения предрасполагают к осаждению холестерина в желчи и в конечном итоге к образованию билиарного сладжа или камней [12]. К концу II триместра билиарный сладж развивается примерно у 30% женщин, у 12% беременных при УЗИ выявляются камни в желчном пузыре, причем у 30% из них развиваются приступы желчной колики. В этой связи неслучайным представляется тот факт, что операция холецистэктомии является второй по частоте хирургической операцией во время беременности после аппендэктомии. Обострения желчно-каменной болезни у беременных чаще всего происходят во II триместре. Этот же период считается оптимальным для проведения холецистэктомии. После родов билиарный сладж исчезает у 60% женщин в течение трех месяцев и у 96% — в течение 12 месяцев. Мелкие камни у 30% женщин растворяются спонтанно в течение года. Несмотря на это, у части женщин в послеродовом периоде сохраняется вероятность клинической манифестации желчно-каменной болезни и развития панкреатита (как острого, так и рецидива хронического). Причем острый панкреатит в послеродовом периоде отличается особо тяжелым течением [20].

Беременность является предрасполагающим фактором не только к развитию желчно-каменной болезни, но и к манифестации ее клинических симптомов у женщин, имевших ранее «немые» камни, а следовательно, и ее осложнений, к числу которых относится панкреатит.

По данным Jennifer J. Eddy и соавт. (2008), несмотря на то, что острый панкреатит у беременных чаще ассоциирован с билиарной патологией, во всех случаях следует искать и небилиарные причины, поскольку они связаны с худшими исходами [15]. Из небилиарнозависимых вариантов панкреатита встречаются алкогольный панкреатит, панкреатит ассоциированный с гипертриглицеридемией, с гиперпаратиреозом и гиперкальциемией, а также панкреатит, развившийся у беременных с преэклампсией вследствие системных нарушений микроциркуляции [21–25].

В ряде работ последних лет акцентируется роль питания в развитии панкреатита и обращается внимание врачей и ученых на то, что возможной причиной возникновения панкреатита, в том числе во время беременности, является пищевая аллергия [26]. К факторам, провоцирующим обострение хронического панкреатита у беременных, относятся изменение стереотипа питания, особенности психологического состояния беременной (опасения за исход беременности и роды), снижение физической активности, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, в т. ч. связанное с изменившимся гормональным фоном. Предпосылки к развитию панкреатита имеются при гестозе и преэклампсии, сопровождающихся нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, усугубляющимся физиологическим перераспределением циркулирующей крови в результате шунтирования части крови через плаценту.

Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются нередкой причиной панкреатита во время беременности, особенно для женщин с ожирением, метаболическим синдромом, наследственной гипертриглицеридемией, гипер- и дислипидемиями. Рост холестерина сыворотки крови во время

физиологически протекающей беременности составляет от 25 до 50%. Наиболее выражен он в III триместре и совпадает по времени с ростом регистрируемых случаев панкреатита [27]. Острый панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией при беременности, отличается тяжелым течением [15]. Высокая вероятность развития острого панкреатита или обострения хронического панкреатита отмечается при уровне триглицеридов сыворотки крови выше 750 мг/дл, при том, что уровень триглицеридов сыворотки во время нормальной беременности, как правило, менее 300 мг/дл, а после родов он восстанавливается до исходного [27].

Гиперпаратиреоз в той или иной степени сопутствует беременности, сопровождаясь нарушением обмена кальция и повышением его внутриклеточного содержания. Это может приводить к образованию или росту обтурирующих панкреатические протоки кальцинатов.

В связи с широким и не всегда обоснованным приемом лекарственных препаратов беременными существует риск медикаментозного генеза панкреатита, особенно при использовании тиазидных диуретиков, метронидазола, препаратов кальция, железа, сульфасалазина, кортикостероидов и др. Причиной панкреатита могут быть инфекции, паразитарные инвазии (описторхоз, аскариды), вирусы (чаще цитомегаловирус), а также употребление наркотиков и алкоголя. В исследовании J. J. Eddy и соавт. было установлено, что алкоголь был ответственен за 12,3% случаев острого панкреатита у беременных, а также 58% случаев рецидива хронического панкреатита и связан с более высокой частотой рецидива и преждевременных родов (в 58% случаев) [15]. Случаев материнской смертности среди проанализируемого контингента пациенток (101 женщина) зарегистрировано не было, перинатальная смертность составила 3,6%. Следует учитывать, что желчь у больных хроническим панкреатитом, страдающих алкоголизмом или злоупотребляющих алкоголем (не обязательно во время беременности) обладает панкреотоксическим эффектом из-за повышенного

содержания в ней свободных желчных кислот. Риск развития хронического панкреатита алкогольного генеза особенно возрастает при наличии дополнительного фактора риска — курения. В этих случаях панкреатит развивается в более раннем возрасте и протекает тяжелее.

По мере накопления опыта лечения панкреатита у беременных показатели материнской и перинатальной смертности при развитии у беременной активного панкреатита за последние десятилетия заметно уменьшились [4, 17]. Если в 80-х годах материнская смертность при развитии острого панкреатита достигала 37%, а перинатальная — 11–37% [16], то в исследовании A. Hernandez и соавт. (2007) материнская смертность от панкреатита не регистрируется, а перинатальная составляет от 0 до 18% [4]. В значительной степени это обусловлено улучшением диагностики заболевания на ранних стадиях.

Диагностическая тактика при подозрении на панкреатит у беременной предусматривает выявление объективных признаков заболевания, определение характера его течения, особенностей заболевания, имеющих значение для лечения больных (причина, преобладающий механизм развития, наличие ферментемии, экзо- и эндокринной недостаточности железы, наличия осложнений и коморбидных состояний). В случае билиарнозависимого панкреатита должны быть решены вопросы необходимости оперативного / эндоскопического лечения, возможности пролонгирования беременности и сохранения плода [12].

Диагностика панкреатита у беременных основана главным образом на клинической картине, исследовании крови на активность панкреатических ферментов (амилазы в крови и моче, липазы, трипсина, изо-амилазы или эластазы в крови) и ультразвуковом исследовании поджелудочной железы и билиарного тракта.

При остром панкреатите у беременных, как и в популяции в целом, концентрация амилазы в сыворотке крови обычно превышает норму в три раза, повышается через 4–6 часов от развития заболевания, достигая пика в первые 24 часа и па-

дает до исходного уровня через 3–5 дней, хотя при развитии осложнений сохраняется более длительно. Гиперамилаземия не является строго специфичной для панкреатита — она может отмечаться при нормальной беременности на поздних сроках, при остром гастроэнтерите, чрезмерной рвоте беременных, почечной недостаточности, паротите, заболеваниях желчевыводящих путей, перфорации язвы. И наоборот, активность сывороточной амилазы может быть нормальной при остром панкреатите и панкреонекрозе. Повышение амилазы мочи сохраняется более длительно, но ее уровень может быть нормальным при макроамилаземии. Сывороточная липаза более специфична для активного панкреатита, но повышается позднее, чем амилаза — с конца 4–5-х суток, оставаясь повышенной до двух недель [28]. Сывороточная эластаза наиболее специфична для обострения (острого) панкреатита, повышается с первых часов, и ее повышение держится дольше чем гиперамилаземия. В клиническом анализе крови при панкреатите у беременных выявляется лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. О тяжести заболевания может свидетельствовать развитие гипергликемии.

Из лабораторных тестов, рекомендуемых для диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите у беременных, следует отметить определение химотрипсина или эластазы-1 в кале (уровень эластазы-1 менее 200 мкг в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности). Полезным может оказаться визуальная оценка объема кала (полифекалия) и его внешнего вида (стеаторея), а также копрологическое исследование, позволяющее выявить стеаторею (появляется при снижении секреции липазы менее 10–15% от нормальной, характеризуется значительным количеством непереваренных триглицеридов, кристаллов жирных кислот и капель нейтрального жира), креаторею (более пяти непереваренных мышечных волокон в мазке) и амилорею (непереваренные зерна крахмала).

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы исследуются

гликемия натощак и уровень гликозилированного гемоглобина. В перечень исследований при панкреатите необходимо также включать исследование липидного спектра крови (в т. ч. триглицеридов), функциональные показатели печени (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, билирубин, протеинограмма), ИФА крови на вирусные гепатиты, простейшие, гельминты, электролиты крови (кальций, натрий, магний, калий). В редких случаях возникает необходимость скрининга рака поджелудочной железы (УЗИ, сывороточные онкомаркеры СА 19–9 и раковоэмбриональный антиген в динамике).

К признакам панкреатита, выявляемым при УЗИ, относятся увеличение размеров и изменение структуры поджелудочной железы, неровность и нечеткость контуров, расширение панкреатических протоков, кисты, псевдокисты и кальцинаты. Выявляется патология билиарного тракта — признаки холецистита, конкременты, билиарный сладж, расширение желчных протоков и др. Однако следует учитывать, что со второй половины беременности ультразвуковая визуализация поджелудочной железы бывает затруднена, что снижает диагностическую ценность исследования при панкреатите у беременных. Альтернативой визуализации поджелудочной железы в случаях неопределенного результата ультразвукового исследования является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) без контрастной среды, которая имеет чувствительность более 90%, не подвергает женщину и плод ионизирующему излучению. Эндоскопическое ультразвуковое исследование обладает высокой чувствительностью по сравнению с МРХПГ в визуализации холедохолитиаза и микролитов, но требует седации, не всегда оправданной у беременных [28, 29]. До 32 недель беременности при наличии показаний возможно проведение ЭГДС, при котором обнаруживают косвенные признаки панкреатита. В сложных случаях при наличии картины «острого живота» допускается проведение диагностической лапароскопии. Тяжелый острый панкреатит у беременных

характеризуется стойкой органной недостаточностью, сохраняющейся более 48 часов, и развитием осложнений [30].

Обострение хронического панкреатита во время беременности возникает примерно у трети женщин, страдающих этим заболеванием. В I триместре оно может совпадать или протекать под маской раннего токсикоза или чрезмерной рвоты беременных. Рвота у таких пациенток продолжается до 17–22 недель беременности и более. В этой связи женщин с продолжительной тошнотой и рвотой, начавшимися в I триместре беременности, целесообразно обследовать на предмет панкреатита. Принято считать симптомы диспепсии, возникающие до 12 недель беременности, признаками раннего токсикоза, а после 12 недель расценивать их как обострение хронического панкреатита или заболевания гепатобилиарной системы [18].

Панкреатит у беременных приходится дифференцировать с широким спектром заболеваний:

- с заболеваниями, не ассоциированными с беременностью (язвенной болезнью, желчно-каменной болезнью, холециститом, холангитом, аппендицитом, воспалительными заболеваниями кишечника, абдоминальным ишемическим синдромом, раком поджелудочной железы, синдромом раздраженного кишечника, кишечной непроходимостью, гепатитом, пиелонефритом, паранефритом, почечной коликой);
- с патологией, связанной с беременностью (на ранних сроках с ранним токсикозом, во II и III триместрах с гестозом, внутрипеченочным холестазом беременных, преэклампсией, HELLP-синдромом, острой жировой печенью беременных). При всех этих состояниях имеются предпосылки к развитию панкреатита, поскольку они сопровождаются нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе, усугубляющимся перераспределением циркулирующей крови в результате шунтирования ее части через плаценту.

Наиболее распространенными проявлениями острого панкреатита у беременных считаются боли в животе (89,5 %) и рвота (68,4 %) [14]. Вместе с тем у беременных к клинике панкреатита могут присоединиться признаки осложнения беременности — прерывания беременности, преждевременная отслойка плаценты и разрыв матки, что существенно затрудняет диагностику.

Беременные с обострением хронического панкреатита предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, различной степени выраженности боли в эпигастриальной области, правом или левом подреберьях, ухудшение общего состояния, плохой аппетит, бессонницу. Боли со временем могут усиливаться. При тяжелом обострении хронического панкреатита клиника похожа на острый панкреатит (чаще отечный панкреатит, реже панкреонекроз и гнойный панкреатит). В последних случаях заболевание начинается остро с опоясывающей боли в верхней части живота, тошноты, рвоты. У 40% пациенток появляется желтушность кожных покровов и склер. Могут отмечаться неврологические симптомы (головная боль, спутанность сознания), обусловленные ферментемией. Язык становится сухим, с налетом. Пульс урежается, артериальное давление снижается, рвота приобретает мучительный неукротимый характер, повышается температура тела, развивается парез кишечника, вздутие живота, выраженное больше по ходу поперечной ободочной кишки. При пальпации отмечается зона болезненности в проекции поджелудочной железы.

При тяжелом течении панкреатита активируются процессы свертывания крови, угнетается фибринолиз, развивается гиперкоагуляционный синдром, особенно выраженный при калькулезном панкреатите, наличии в поджелудочной железе кист, развитии панкреатогенного сахарного диабета. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови. Все это представляет угрозу для нормального развития беременности и плода.

Считается, что панкреатит у беременных не имеет каких-либо специфических особенностей, однако

протекает тяжелее и с большим числом осложнений. Острый панкреатит и тяжелое обострение хронического панкреатита могут вызывать осложнения беременности, выкидыши, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, маточные кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах, внутриутробную гибель плода, инфекционные осложнения. Высок риск развития ложных кист поджелудочной железы, острой почечной недостаточности, ДВС-синдрома, желудочно-кишечных и маточных кровотечений и образования.

Следует отметить, что во время беременности возможны и безбольные формы хронического панкреатита с преобладанием клиники внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, симптомов нарушенного кишечного пищеварения и всасывания. Связанная с хроническим панкреатитом нутритивная недостаточность несет в себе риск для плода в плане недополучения им необходимых для развития компонентов и требует адекватной полиферментной заместительной терапии и нутритивной поддержки. Проблема усугубляется высокой вероятностью дебютирования во время беременности панкреатогенного сахарного диабета, который требует дифференциальной диагностики с гестационным диабетом и имеет некоторые особенности течения и лечения.

Консервативная терапия острого панкреатита у беременных включает в себя инфузионную, анальгетическую терапию, создание функционального покоя поджелудочной железе, устранение проявлений экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы и ее адаптацию к функциональным нарушениям, предотвращение и (или) лечение осложнений [14, 30, 31]. При этом выбор медикаментозной терапии должен учитывать срок беременности [32].

Лечение острого билиарного панкреатита может потребовать оперативного или эндоскопического лечения [15]. Установлено, что холецистэктомия во втором триместре относительно безопасна для матери и плода. По данным Jennifer J. Eddy

и соавт. (2008), случаи острого билиарного панкреатита, которые потребовали хирургического или эндоскопического вмешательства во время беременности, имели более низкие показатели преждевременных родов и возникновения рецидивов, чем те, которые велись консервативно [15]. Показаниями к оперативному вмешательству при беременности являются острый холецистит, механическая желтуха, перитонит [33]. Пациентам с гиперлипидемическим панкреатитом показана гиполипидемическая терапия, при необходимости гемофильтрация [14].

Адекватное лечение острого панкреатита, возникающего в первом триместре беременности, имеет относительно благоприятный прогноз для матери, но связано с риском потери плода в 20% случаев [30]. Однако имеются и другие данные: в наблюдении пакистанских авторов за 166 беременными с острым панкреатитом выявлено 30,76% случаев материнской смертности и 46% случаев перинатальной смертности. [34]. В этой связи возникновение острого панкреатита при беременности сроком до 12 недель определяет необходимость ее прерывания, а при сроке более 36 недель — досрочного родоразрешения. При возникновении угрозы прерывания беременности любого срока сохранять ее в случае развития острого панкреатита нецелесообразно.

Родоразрешение при доношенной или недоношенной беременности проводят через естественные родовые пути с использованием адекватного обезболивания (чаще перидуральной анестезии). Кесарево сечение производят только по акушерским показаниям в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений и учитывая инфицированность брюшной полости. При необходимости хирургического лечения осложнений панкреатита сначала производится кесарево сечение [35].

Общие мероприятия для беременной с активным панкреатитом традиционно включают в себя режим и диетические рекомендации. В первые 2–3 дня при легком неосложненном течении заболевания рекомендуется голод с последующим переходом на низкожировую диету [36]. При тя-

желом течении лечение должно включать энтеральное зондовое питание (с шестого дня назоюнальное или назогастральное) или парентеральное питание (с третьего по пятый день голодания — внутривенно полиионные растворы электролитов, гидролизаты белков, аминокислоты, альбумин) с последующим переводом на пероральное питание, в т. ч. с добавлением на начальном этапе питательных смесей (бесшлаковое или низкошлаковое питание). Длительное полное парентеральное питание не рекомендуется, т. к. оно связано с риском инфекций и метаболических расстройств, наоборот, энтеральное зондовое питание является физиологическим и поддерживает кишечную микрофлору [37].

В период стихания симптомов активного панкреатита (до шести месяцев и более; в т. ч. в течение всего периода беременности и не менее двух месяцев после родов) женщине рекомендуется ограничение жиров, продуктов богатых кальцием (творога, сыра), исключение алкоголя, тугоплавких жиров (особенно подвергшихся термической обработке), кислых, острых, жареных, консервированных продуктов, газированных напитков. Рекомендуется питание 5–6-разовое небольшими порциями (до 250–300 г на прием). В составе суточного рациона беременной в стадии стихающего обострения заболевания должно быть 100–120 г белков (белковый омлет, отварное мясо нежирных сортов, нежирная рыба), до 50 г жиров, 300 г углеводов (предпочтительно в виде полисахаридов). Блюда готовят в отварном, запеченном виде или на пару. Диетические ограничения (прежде всего в отношении жиров) рекомендуются пациенткам на длительный срок, в том числе в стадии ремиссии хронического панкреатита. При хорошей переносимости в стадии ремиссии не исключаются сырые овощи.

Исходя из патогенеза хронического панкреатита, медикаментозное лечение его рецидива должно быть направлено на уменьшение панкреатической секреции, купирование болевого синдрома и проведение заместительной ферментной терапии при развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и коррекцию

ее эндокринной недостаточности [38]. Несмотря на необходимость минимизации лекарственной терапии у беременных, лечение должно быть адекватным тяжести заболевания.

• Лечение тяжелого активного панкреатита должно проводиться в условиях палаты интенсивной терапии в хирургическом отделении. По показаниям могут применяться:

1. Октреотид — синтетический аналог эндогенного соматостатина применяется при наличии выраженного болевого синдрома и гиперферментемии для подавления панкреатической секреции у беременных по 50–100 мкг подкожно три раза в день 3–5 дней;
2. ингибитор протонного насоса (ИПП) парентерально до перехода на пероральное питание, после чего переходят на пероральный прием того же ИПП максимально коротким курсом;
3. во II триместре при наличии показаний допустимо внутривенное дробное введение ингибитора протеаз аprotинина, обычно не более трех дней;
4. для предупреждения или лечения инфекционных осложнений могут быть использованы полусинтетические пенициллины или цефалоспорины III–IV поколений. Тем не менее профилактическое применение антибиотиков при остром панкреатите у беременных является спорным [39, 40]. Систематический обзор и мета-анализ показывают, что антибиотикопрфилактика не снижает смертности и не защищает от инфицированного некроза и частоты хирургических вмешательств [40];
5. коррекция водно-электролитного баланса и возмещение плазмотери (не менее 40 мл инфузионных средств на 1 кг массы тела с соотношением коллоидных и кристаллоидных растворов 1:4);
6. коррекция нарушений микроциркуляции (с осторожностью пентоксифиллин 50 мг внутривенно капельно, реополиглюкин 200 мл);
7. борьба с отеком поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки (маннитол, фуросемид парентерально);

8. симптоматическая терапия по показаниям — ненаркотические или наркотические (кроме морфина!) анальгетики (анальгин, кеторол, трамадол, пентазоцин, промедол), миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверина гидрохлорид) или прокинетики, литическая, глюкозо-новокаиновая смесь, антигистаминные препараты и др. парентерально.

В более легких случаях панкреатита используются: ступенчатая терапия ИПП максимально коротким курсом, холинолитики и спазмолитики, анальгетики (платифиллин, дротаверин, папаверин, гиосцина бутилбромид, пирензепин [кроме I триместра], баралгин, спазмалгон др.) парентерально, новокаин 0,5% 50 мл (или 100 мл 0,25-процентного раствора) с 5-процентным раствором глюкозы внутривенно капельно, антациды (*per os* или в виде гелей через зонд). При необходимости (выраженная тошнота, рвота) коротким курсом назначается прокинетик (домперидон в виде лингвальных таблеток) или сульпирид внутримышечно 50–100 мг в сутки, а также витамин B<sub>6</sub> парентерально. При клинически значимой бактериальной контаминации кишечника, наличии системных воспалительных реакций применяются антибактериальные средства: рифаксимин, нифурател или нифуроксазид. Во II и III триместрах возможно назначение метронидазола по 250 мг три раза в сутки. При наличии метеоризма целесообразны препараты, содержащие симетикон или диметикон, в т. ч. в готовых комбинациях с антацидами или спазмолитиками.

При купировании гиперферментемии и переходе на полноценное пероральное питание назначается полиферментная терапия с целью коррекции симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и отдельных симптомов диспепсии в условиях расширения питания. Доза панкреатина (10000, 25000 или 40000 ЕД липазы во время каждого приема пищи) зависит от степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и рациона беременной. Показанием для проведения длительной заместительной терапии

внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите является стеаторея с диареей, снижение массы тела и уровня эластазы-1 в кале. При низком рН дуоденального содержимого целесообразно сочетать прием панкреатина с непротивопоказанным во время беременности антисекреторным препаратом в минимально эффективной дозе или же с антацидом (чаще с фосфатом алюминия по 1 пактику за 30 минут перед едой или через 40 минут после еды). Критериями эффективности полиферментной терапии при хроническом панкреатите являются прекращение диареи, стеатореи и нормализация уровня эластазы-1 в кале.

Лечение неактивного панкреатита у беременной также должно сопровождаться диетическими ограничениями в течение всего периода беременности и не менее двух месяцев после родов. В послеродовом периоде после завершения кормления ребенка грудью пациенткам с неактивным билиарным панкреатитом целесообразно проведение курсов лечения урсодезоксихолевой кислотой, которые предотвращают рецидивы панкреатита примерно в 75% случаев [41].

Прегравидарная подготовка женщины с билиарной патологией должна включать мероприятия по ее своевременной и адекватной коррекции, ибо во время беременности возрастает риск манифестации заболевания и связанного с ним панкреатита [8].

В заключение следует отметить, что не только острый, но и хронический панкреатит у беременных становится все более актуальной клинической проблемой, требующей углубленного изучения.

#### Список литературы

1. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М., 2016. 80 с.
2. Scott L. D. *Gastrointestinal Disease in Pregnancy*. In W. J. Creasy, R. Resnik (eds.), *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice* (3rd ed.). Philadelphia: Saunders, 2004.
3. Jennifer J. Eddy, Mark D. Gideonsen, Jonathan Y. Song, William A. Grobman, Peggy O'Halloran *Pancreatitis in pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; 112(5):1075–1081.
4. Hernandez A., Petrov M. S., Brooks D. C. et al. *Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience*. *J Gastrointestinal Surg*. 2007;11:1623–7.
5. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т. и др. *Хронический панкреатит*. Москва, ВУМНЦ, 2003.
6. Самсонов А. А. Современная фармакотерапия хронического панкреатита. *Российские аптеки*. 2007;3:30–32.
7. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. *Chronic Pancreatitis*. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1679–1688.
8. Banks P. A., Freeman M. L. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis*. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:2379–2400.
9. Tang S. J., Mayo M. L., Rodrigues-Frias E., et al. *Safety and utility of ERCP during pregnancy*. *Gastrointest. Endosc*. 2009;69:453–461
10. Swisher S. G., Hunt K. K., Schmit P. J., et al. *Management of pancreatitis complicating pregnancy*. *Am Surg* 2006;60:759–62.
11. Ramin K. D., Ramin S. M., Richey S. D., Cunningham F. G. *Acute pancreatitis in pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;173:187–91.
12. Pitchumoni C. S., Yegneswaran B. *Acute pancreatitis in pregnancy*. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(45):5641–5646.
13. Poddar S., Pitchumoni C. *Pregnancy associated pancreatitis revisited. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(2):177–181.
14. Zhang D.-L., Huang Y., Yan L., Phu A., Ran X., Li S.-S. *Thirty-eight cases of acute pancreatitis in pregnancy: a 6-year single center retrospective analysis*. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2013;33(3):361–367.
15. Eddy J. J., Gideonsen M. D., Song J. Y., et al. *Pancreatitis in Pregnancy*. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(5):1075–1081.
16. Block P., Kelly T. R. *Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period*. *Surg Gynecol Obstet*. 2004;168:426–8.
17. Tang Shou-Jiang, Rodriguez E., Sundeep Singh et al. *Острый панкреатит у беременных*. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011; 4(4):207–212.
18. Bahiyah Abdullah, Thanikasalam Kathiresan Pillai, Lim Huay Cheen, Ray Joshua Ryan *Severe Acute Pancreatitis in Pregnancy*. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Article ID 239068, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/239068>
19. Ramin K. D., Ramsey P. S. *Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 28:571–80.
20. Стяжкина С. Н., Ситников В. А., Леднева А. В. и др. *Острый деструктивный панкреатит в III триместре беременности и в послеродовом периоде*. Медицинский альманах. 2010;1:96–98.
21. Nies B. M., Dreiss R. J. *Hyperlipidemic pancreatitis: a case report and review of the literature*. *Am J Perinatal*. 2008;7:166–9.
22. Ohmoto K., Neishi Y., Miyake I., Yamamoto S. *Severe acute pancreatitis associated with hyperlipidemia: report of two cases and review of the literature in Japan*. *Hepatology*. 2006;46:2986–90.
23. Boakye M. K., Macfoy D., Rice C. *Alcoholic pancreatitis in pregnancy*. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:814.
24. Abu Musa A. A., Usta I. M., Rechdan J. B., Nassar A. H. *Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma*. *Pancreas*. 2006;32:227–8.
25. Schnatz P. F., Curry S. L. *Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management*. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:365–76.
26. Murli Manohar, Alok K. Verma, Sathisha Upparahalli Venkateshaiah Hemant Goyal, Anil Mishra *Food-Induced Acute Pancreatitis*. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(12):3287–3297.
27. Yadav D., Pitchumoni C. S. *Issues in hyperlipidemic pancreatitis*. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:54–62.
28. Papadakis E. P., Sarigianni M., Mikhailidis D. P., Mampoulou A., Karagiannis V. *Acute pancreatitis in pregnancy: an overview*. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;159(2):261–266.
29. Pandey R., Jacob A., Brooks H. *Acute pancreatitis in pregnancy: review of three cases and anaesthetic management*. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2012;21(4):360–363.
30. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. et al. *Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. *Gut*. 2012;62(1):102–111.
31. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита», принятые на IX съезде НОГР 4 марта 2009 г. Подгот. к публ. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;3:137–149.
32. Еремина Е. Ю., Машарова А. А. *Заболевания органов пищеварительной системы у беременных*. Саранск. 2009:201.
33. Sun Y., Fan C., Wang S. *Clinical analysis of 16 patients with acute pancreatitis in the third trimester of pregnancy*. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013;6(8):1696–1701.
34. Shoaib Gangat A. R., Muhammad A., Saheer F., Ameer A., Iqbal Ahmed M. *Frequency of acute pancreatitis in pregnancy and its outcome*. *Pakistan Journal of Surgery*. 2009;25(2):69–71.
35. Словоходов Е. К. *Острый панкреатит при беременности*. Новый хирургический архив 2002; 5 (1).
36. Tang S.-J., Rodriguez-Frias E., Singh S. et al. *Acute pancreatitis during pregnancy*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(1):85–90.
37. Štimac T., Štimac D., *Acute Pancreatitis During Pregnancy*. 2012.
38. Маев И. В. *Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики)*. М., 2006:104.
39. Igbosina O., Poddar S., Pitchumoni C. *Pregnancy associated pancreatitis revisited*. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(2):177–181.
40. Jafri N. S., Mahid S. S., Idstein S. R., Horning C. A., Galandiuk S. *Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(6):806–813.
41. Testoni P. A. et al. *Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment*. *Am. J. Gastroenterol*. 2000;95:1702–1707.



# Синдром анорексии в практике гастроэнтеролога



Н. Б. Губергриц

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

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

**А. Е. Клочков**, д.м.н., доцент кафедры

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

**П. Г. Фоменко**, к.м.н., доцент кафедры

**Л. А. Ярошенко**, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета, Украина

## *Anorexia syndrome in practice of gastroenterologist*

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

Donetsk National Medical University, Ukraine

### Резюме

В статье представлены определение анорексии, особенности расспроса и обследования пациента, логика диагностики и дифференциальной диагностики. Проанализированы основные патогенетические варианты анорексии и тактика их лечения.

Ключевые слова: анорексия, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение.

### Summary

The article presents a definition of anorexia, features of the questioning and examining the patient, the logic of diagnostics and differential diagnostics. The main pathogenetic variants of anorexia and the tactics of their treatment are analyzed.

Key words: anorexia, pathogenesis, clinic, diagnostics, differential diagnostics, treatment.

**А**норексия — не самый частый синдром в практике клинициста, однако он сложен для дифференциальной диагностики, часто имеет неблагоприятный прогноз в связи с прогрессирующими метаболическими нарушениями.

Анорексия — отсутствие аппетита. Как правило, анорексии сопутствует снижение массы тела.

Этапы диагностического поиска при анорексии представлены в боксе 1.

### Верификация анорексии

При анорексии больные обычно жалуются на стойкое отсутствие аппетита, тошноту, а иногда и рвоту при попытке приема пищи, на повышенную насыщаемость с чувством переполнения желудка при небольшом количестве съеденной пищи, на похудание. Эти основные симптомы могут быть либо лидирующими и единственными симптомами, либо сопровождаться другими многочис-

ленными жалобами. Диагностика во многом зависит именно от сопутствующих симптомов.

В ряде случаев во избежание симуляции и агравации необходим контроль за тем, сколько и что в действительности пациент потребляет в пищу.

Регуляция аппетита представлена на рис. 1.

### Нозологический диагноз

Патология, которая приводит к анорексии и похуданию, разнообразна (см. бокс 2).

Тщательно выполненный расспрос пациента со сниженным или отсутствующим аппетитом и похуданием (активное выявление сопутствующих жалоб, анамнеза жизни и заболевания) поможет направить обследование

в правильное русло и прийти к верному диагнозу. Больным следует задавать следующие вопросы, представленные в боксе 3.

Это минимальный перечень вопросов, которые необходимо задавать пациентам со сниженным аппетитом. Большинство из них охватывают широкий круг заболеваний, при которых анорексия и похудание могут быть ведущими симптомами.

Обязательные методы обследования при анорексии представлены в боксе 4 [3].

Важно, что порядок этапов обследования может изменяться в зависимости от преобладающих симптомов.

Дальнейшее обследование и ведение пациента во многом зависят от выявленных отклонений и заклю-

### Бокс 1. Этапы диагностического поиска при анорексии

- Синдромный диагноз — верификация анорексии
- Нозологический диагноз

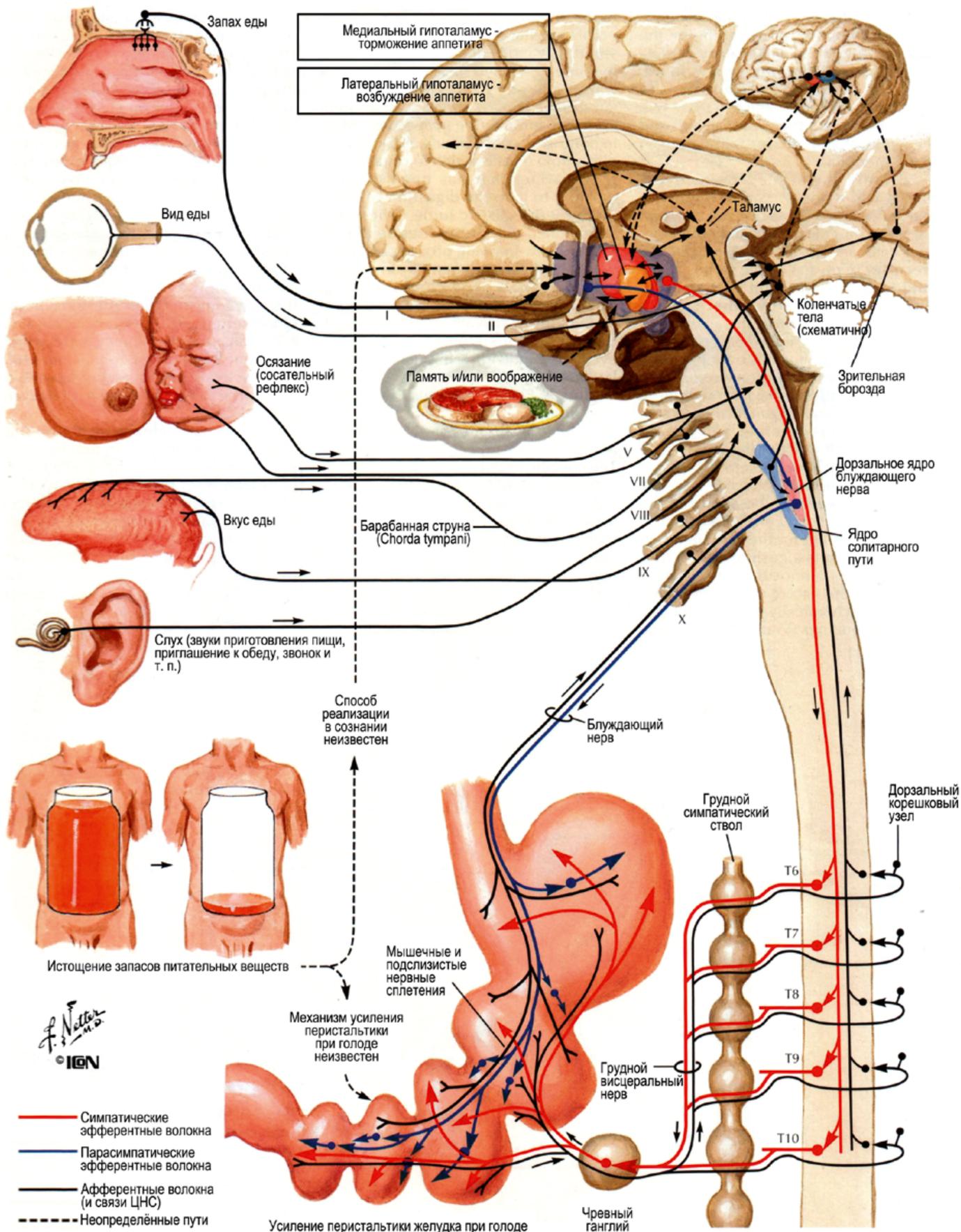


Рисунок 1. Регуляция аппетита и голода (по F. H. Netter, 2001 [6]).

## Бокс 2. Патология, приводящая к анорексии

### • Соматическая

- хронические заболевания органов пищеварения
- синдромы мальдигестии и мальабсорбции
- кишечный гельминтоз
- хронические инфекции (в т.ч. туберкулез, сифилис)
- заболевания бронхолегочной и мочевыделительной систем (в частности, почек)
- интоксикации вследствие развившихся нарушений обмена веществ (ХПН и печеночная недостаточность)
- заболевания крови и др.

### • Эндокринная

- сахарный диабет I типа
- тиреотоксикоз, в основном при тяжелом течении и у пожилых людей
- болезнь Аддисона
- гипопитуитаризм

### • Онкологическая

- злокачественные новообразования любого характера и локализации, особенно опухоли, локализующиеся в турецком седле

### • Неврологическая и психиатрическая

- наркомания и алкоголизм
- депрессия
- невротические расстройства тревожно-фобического характера
- нервная анорексия и др.

## Бокс 3. Вопросы, которые следует задавать пациенту для выяснения причины анорексии [3]

- Как давно снижен или отсутствует аппетит?
- В какой период дня аппетит максимален и минимален?
- Что влияет сейчас (и влияло раньше) на аппетит, снижая его (стресс, нервное перенапряжение, жаркая погода, умственная и физическая перегрузка, курение и др.)?
- Испытывает ли пациент чувство голода?
- На сколько уменьшился объем принимаемой пищи?
- Каких продуктов пациент избегает?
- Может ли больной заставить себя есть, не ощущая аппетита; если нет, то почему?
- Бывают ли приступы повышенного аппетита с перееданием?
- Есть ли изменения настроения (подавленность, повышенная тревожность, раздражительность, плаксивость, страхи, внутреннее беспокойство)?
- Нарушен ли сон?
- Бывают ли тошнота и рвота (рвота самопроизвольная или искусственно вызванная)?
- Какие лекарства употребляются (слабительные, мочегонные, психотропные средства, тиреотропные препараты, травы и др.)?
- Курение, алкоголь, наркотики?
- Есть ли снижение массы тела? Если есть, то на сколько килограммов и за какой промежуток времени?
- Сколько килограммов веса хотелось бы прибавить?
- Насколько активный образ жизни (степень физической нагрузки)?
- Соблюдается ли режим дня?
- Какие попытки предпринимались для повышения аппетита?
- Соблюдалась ли какая-нибудь диета?
- Бывают ли боль в животе, отрыжка, изжога, горечь во рту, нарушения стула?
- Бывают ли головокружение, обморочные состояния?
- Не беспокоят ли интенсивная, частая головная боль, слабость, повышенная утомляемость?
- Изменялось ли зрение и как?
- Не бывает ли одышки, тахикардии, повышенной потливости, ознобов, повышения температуры тела, кашля?
- Какие заболевания имели место в последние годы?
- Случались ли в последний год выраженные стрессовые ситуации, связанные с личной жизнью, работой, учебой?

чаются в установлении нозологического диагноза, в его детализации. При этом назначается детальное конкретное обследование той сферы, в которой обнаружены отклонения: система дыхания, желудочно-кишечного тракта, почки, эндокринная система, гинекологическая сфера, центральная нервная система и др. [1, 4, 5].

Например, при исключении соматических, психических заболеваний, патологии эндокринных желез следует думать о гипопитуитаризме или синдроме Симмонса-Шихена (некрозе гипофиза в результате массивного послеродового кровотечения и сосудистого коллапса, сепсиса). Однако в связи с улучшением акушерской помощи эта причина встречается значительно реже [3].

Ишемический некроз гипофиза также может развиваться при сахарном диабете, височном артериите, серповидноклеточной анемии, эклампсии, тяжелом авитаминозе. В этих ситуациях явления гипопитуитаризма встречаются редко и носят стертый характер. Кроме того, необходимо помнить о гемохроматозе, при котором происходит отложение железа в гипофизе и его функция снижается практически в половине случаев.

Наиболее частая причина гипопитуитаризма — объемные процессы (первичные опухоли, локализующиеся в турецком седле — хромофобная аденома, краниофарингиома; параселлярные опухоли — менингиома, глиома зрительного нерва; аневризма внутричерепных ветвей внутренней сонной артерии). А также предшествующая лучевая терапия носоглотки и турецкого седла, нейрохирургические вмешательства. Явления гипопитуитаризма могут отмечаться при ХПН и проявляться снижением функции гонадотропинов. Перечисленные варианты относятся к первичному гипопитуитаризму вследствие отсутствия или ослабления секреции гормональных клеток гипофиза.

При дефиците стимулирующих влияний гипоталамуса на секрецию гипофиза развивается вторичный гипопитуитаризм, причины которого можно разделить на две группы:

- 1) разрушение ножки гипофиза при травмах, при сдавлении параселлярной опухолью или аневризмой при ее повреждении вследствие нейрохирургических вмешательств;
- 2) поражение гипоталамуса и других отделов ЦНС: первичные и метастатические опухоли, лимфома, лейкоз, саркоидоз, токсические поражения [3].

Кроме этого, часто врач сталкивается с гипопитуитаризмом, вызванным длительным применением гормональных препаратов (глюкокортикоидов, половых стероидов, оральных контрацептивов). Клиническая картина в таком случае определяется недостаточностью гонадотропинов; состоянием тиреоидной недостаточности из-за снижения секреции тиреотропного гормона; недостаточностью адренокортикотропного гормона из-за снижения функции коры надпочечников; снижением функции соматотропного гормона; гипопролактинемией, при которой отсутствует послеродовая лактация. Все перечисленные явления при пангипопитуитаризме проявляются одновременно. При частичном наблюдается изолированный дефицит какой-либо из функций аденогипофиза [5].

Необходимо отметить, что анорексия и кахексия при всех перечисленных вариантах пангипопитуитаризма, как первичного, так и вторичного, не являются ведущими и основными его признаками [3].

Следует особо подчеркнуть, что если имеет место выраженная кахексия, нужно прежде всего исключить соматические заболевания, заболевания первичных эндокринных желез, у молодых людей — нервную анорексию.

При нервной анорексии больные не предъявляют жалоб на отсутствие аппетита и похудание, несмотря на то, что у некоторых из них развилось значительное истощение. Такие пациенты никогда не испытывают истинной анорексии и не жалуются на нее. Более того, их аппетит обычно повышен, но они соблюдают строжайшую диету, т.к. убеждены в своей полноте

**Бокс 4. Перечень методов обследования при анорексии**

- **I этап** — выявление соматической патологии
  - тщательный сбор жалоб, анамнез, объективное исследование
  - общий анализ крови
  - общий анализ мочи
  - «печеночные пробы» — показатели в крови АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП
  - мочевина и креатинин крови
  - рентгенологическое исследование легких
  - ФГДС
  - сонография органов брюшной полости и малого таза
- **II этап** — выявление эндокринной патологии
  - гормональные исследования (уровень кортизола, соматотропного и тиреотропного гормонов, Т3, Т4, глюкоза в крови, гликозилированный гемоглобин)
  - рентген-исследование черепа (прицельно турецкое седло)
- **III этап** — исключение онкологического заболевания
  - онкомаркеры
  - КТ
- **IV этап** — консультации специалистов (психиатра, невролога, эндокринолога, онколога)

**Бокс 5. Периоды нервной анорексии [3]**

- **Начальный** — формируется недовольство собственной внешностью, но попытка снижения массы тела еще не предпринимается
- **Аноректический** — активные меры по снижению массы тела
- **Кахектический** — снижение массы тела достигает критического уровня, возникают вторичные соматические и эндокринные расстройства и явления вторичного пангипопитуитаризма
- **Редукция** анорексии в случае успешного лечения

и стремятся снизить массу тела. Резко уменьшенный рацион при этом заболевании основан не на отсутствии аппетита и невозможности принимать пищу, а на нежелании принимать пищу из-за страха увеличения массы тела. Как правило, этим заболеванием страдают девушки и молодые женщины [3].

В динамике нервной анорексии выделяют несколько периодов [2] (см. бокс 5).

Врачи общей практики, столкнувшись с синдромом анорексии, никогда не должны лечить его самостоятельно. Ведение таких пациентов должно осуществляться совместно с психоневрологом или психиатром после тщательного клинико-лабораторного обследования и установления диагноза. От этого будет зависеть и тактика лечения.

#### Список литературы

1. Бакалюк О.И. Нефрология для семейного врача / О.И. Бакалюк. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 439 с.
2. Вейн А.М. Истощение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская / В кн.: Неврология для врачей общей практики. — М.: Эйдос медиа, 2001. — С. 301–311.
3. Вознесенская Т.Г. Анорексия / Т.Г. Вознесенская / В кн.: Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Мед. информ. агентство, 2007. — С. 150–156.
4. Клиническая гастроэнтерология: учебник для студентов медицинских вузов, врачей и курсантов учреждений последиplomного образования / Под ред. П.Я. Григорьева, А.В. Яковенко. — М.: Мед. информ. агентство, 2001. — 704 с.
5. Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина, 1991. — 512 с.
6. Netter F.H. Netter's Gastrointestinal Anatomy and Motility / F.H. Netter. — Montreal: Novartis, 2001. — 72 p.



# Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция

Л. И. Ефремова, д.м.н., доцент кафедры<sup>1</sup>  
М. В. Печерских, очный аспирант кафедры<sup>1</sup>  
И. А. Казакова, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>  
Э. Ш. Шаверская, к.м.н., врач-терапевт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения ВПТ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск  
<sup>2</sup>БУЗ УЗ «Городская поликлиника № 1» Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск

## *Dysfunctions of liver in patients with chronic acalculous cholecystitis and their correction*

L. I. Efremova, M. V. Pecherskikh, I. A. Kazakova, E. Sh. Shaverskaya  
Izhevsk State Medical Academy; City Polyclinic No. 1; Izhevsk, Russia

### Резюме

Цель исследования: оценка нарушений функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и их коррекция. Материалы и методы: обследован 101 пациент с ХНХ в возрасте  $45,47 \pm 1,37$  года, группу сравнения составили 30 практически здоровых человек. Пациентам проводилось комплексное исследование органов гепатобилиарного тракта и эзофагогастроудуоденальной зоны с использованием лабораторных и инструментальных методов диагностики. Результаты: показатели трансаминаз не выходили за пределы референсных показателей, однако они были достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Уровень показателей синдрома холестаза (щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, холестерин) был достоверно выше у пациентов группы наблюдения и превышал референсные значения. Инструментальными методами диагностики выявлено увеличение V фракции желчи при многофракционном дуоденальном зондировании (МФДЗ) и замедление экскреции радиофармпрепарата при динамической гепатосцинтиграфии (ДГС). Для коррекции выявленных нарушений к стандартной терапии ХНХ был добавлен препарат адemetионин. Выводы: использование в комплексной терапии больных ХНХ с функциональными нарушениями печени препарата адemetионин оказало положительный терапевтический эффект в виде улучшения клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Ключевые слова: холецистит, нарушение функции печени, внутрипеченочный холестаза.

### Summary

The aim of the study: evaluation of liver function abnormalities in patients with chronic acalculous cholecystitis and their correction. Materials and methods: 101 patients with chronic acalculous cholecystitis were examined at the age of  $45.47 \pm 1.37$  years; the comparison group consisted of 30 practically healthy people. Patients underwent a complex study of the organs of the hepatobiliary tract and esophagogastroduodenal zone using laboratory and instrumental diagnostic methods. Results: Transaminase values did not exceed the limits of reference indices; however they were significantly higher than in patients of the comparison group. The level of indices of cholestasis syndrome (alkaline phosphatase, gamma glutamyltranspeptidase, cholesterol) was significantly higher in the patients of the observation group and exceeded the reference values. Instrumental diagnostic methods revealed an increase in the V fraction of bile in multifractional duodenal sounding and a slowdown in the excretion of radiopharmaceuticals in dynamic hepatoscintigraphy. To correct the revealed violations to the standard therapy of HNH, the drug ademetionine was added. Conclusions: the use of ademetionine in the complex therapy of patients with chronic acalculous cholecystitis with functional liver disorders had a positive therapeutic effect in the form of improved clinical, laboratory and instrumental indices.

Key words: cholecystitis, impaired liver function, intrahepatic cholestasis.

Распространенность заболеваний желчевыводящей системы растет с каждым годом. Заболевания желчного пузыря в общетерапевтическом стационаре регистрируются у 5–10% больных. С диагнозом «хронический холецистит» ежегодно госпитализируются около 1 млн человек. По данным ВОЗ, число больных с гепатобилиарной патологией составляет более 2 млрд человек [3; 9; 10].

Болезни билиарного тракта в Удмуртской республике встречаются чаще, чем в целом в стране. Уровень общей заболеваемости болезнями желчного пузыря и желчевыводящих

путей в 2015 году в Удмуртской Республике составил 2060,6 на 100 тыс. человек, а в целом по Российской Федерации — 1729,2 случая на 100 тыс. человек [7].

Патология билиарного тракта нередко сочетается с заболеваниями эзофагогастроудуоденальной зоны, что наряду с погрешностями в питании усугубляет моторные дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей [6, 2, 4].

Воспалительные заболевания и дискинетические расстройства желчевыводящих путей и желчного пузыря могут оказывать негативное

влияние на функциональное состояние печени. Нарушения в работе печени могут приводить не только к метаболическим сдвигам, но и к поддержанию патологических процессов в самом желчном пузыре [5].

**Цель исследования:** коррекция функциональных нарушений печени у больных хроническим некалькулезным холециститом.

### Материал и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения БУЗ УР «ГКБ № 6»

в период с сентября 2014-го по май 2016 года при получении информированного согласия больных на включение и одобренное этической комиссией ФГБОУ ВО «ИГМА». Обследован 101 пациент с ХНХ, 73 женщины и 28 мужчин с продолжительностью заболевания от 5 до 10 лет. Средний возраст пациентов составил  $45,47 \pm 1,37$  года. Группу сравнения составили 30 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Диагноз хронического некалькулезного холецистита установлен в соответствии с рекомендациями стандартов (протоколов) диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ от 17.04.1998 № 125 пересмотра 2002 года. Для верификации диагноза применен весь комплекс клинических, лабораторных, инструментальных методов его диагностики.

Состояние эзофагогастродуоденальной зоны исследовалось с целью оценки слизистой оболочки (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сфинктерного аппарата, большого дуоденального сосочка с использованием фиброгастродуоденоскопа Olympus GIF — XPE (2007 год).

Структура, форма, размеры печени и желчного пузыря, функциональное состояние изучались с помощью ультразвукового исследования на аппарате FSD-1700 фирмы Aloka (2010 год) и динамической гепатосцинтиграфии (ДГС) с радиофармпрепаратом (РФП) Tc-99m Бромезида активностью 1mCi (37 MBq) при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) Symbia T2 фирмы Siemens. Регистрировали T<sub>max</sub> печени — время (в минутах) максимального накопления РФП в печени, T<sub>1/2</sub> печени — время (в минутах) полувыведения РФП печеночными полигональными клетками. T<sub>нач.</sub> желчного пузыря — время (в минутах) начала поступления РФП в желчный пузырь, T<sub>max</sub> желчного пузыря — время (в минутах) максимального наполнения желчного пузыря, T<sub>1/2</sub> желчного пузыря — время (в минутах) полувыведения РФП из желчного пузыря, T<sub>киш.</sub> — время поступления РФП в кишечник.

Характер моторных нарушений желчевыводящих путей уточнялся на основании данных многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) с определением физических и химических свойств желчи и микроскопической оценки осадка, что позволяет охарактеризовать состояние билиарного тракта и его сфинктерного аппарата.

Для коррекции нарушенных функций печени в комплексной терапии хронического некалькулезного холецистита использован препарат адеметионин, участвующий в трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании, восстанавливающий нарушенные функции печени, стимулирующий выработку нейромедиаторов, и тем самым оказывающий антидепрессивный эффект. Адеметионин является предшественником глутатиона, ответственного за механизмы детоксикации печени и используется в гепатологии для профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза [8]. Пациентам группы наблюдения был назначен препарат адеметионин в дозировке 400 мг два раза в день, курсом на один месяц.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010.

### Полученные результаты

Пациенты группы наблюдения предъявляли жалобы на боли, локализующиеся в верхней половине живота. У большинства пациентов боль преобладала в правом подреберье ( $78,3 \pm 4,7\%$ ), сопровождалась дискомфортом и болевыми ощущениями в левом подреберье ( $41,8 \pm 5,7\%$ ), эпигастральной области ( $48,6 \pm 5,8\%$ ) и иррадиировала в поясничную область ( $27,0 \pm 5,1\%$ ). Боли носили ноющий характер ( $60,8 \pm 5,6\%$ ), возникали преимущественно после приема пищи ( $51,3 \pm 5,8\%$ ) и продолжались более одного часа ( $72,9 \pm 5,1\%$ ).

Синдром желудочной диспепсии был выявлен у  $91,5 \pm 3,2\%$  пациентов. Он характеризовался наличием тошноты у  $33,8 \pm 4,7\%$  больных, ощущением горечи во рту у  $36,5 \pm 4,7\%$ , отрыжкой воздухом у  $32,4 \pm 4,6\%$ , изжогой у  $27,0 \pm 4,4\%$  пациентов. Вду-

тие живота и повышенное отхождение газов отмечали  $44,6 \pm 4,9\%$  пациентов. Большинство больных  $60,8 \pm 4,8\%$  предъявляли жалобы на кашицеобразный стул, запоры беспокоили  $29,7 \pm 4,5\%$  человек, у  $12,2 \pm 3,2\%$  пациентов стул был не измененным.

$40,5 \pm 5,7\%$  пациентов группы наблюдения указывали на погрешности в питании. В частности,  $36,4 \pm 5,5\%$  больных отмечали редкие приемы пищи 2–3 раза в день, при этом пища потреблялась большими порциями. Согласно литературным данным, редкие приемы пищи приводят к застою желчи в желчном пузыре и редкой ее эвакуации из него (Мишушкин О. Н., 2010).

$45,9 \pm 5,7\%$  пациентов предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, раздражительность, общую слабость.

В ходе исследования у  $43 \pm 4,9\%$  пациентов группы наблюдения выявлен высокий уровень реактивной тревожности. Показатель ситуативной тревожности пациентов группы наблюдения составил  $30,7 \pm 1,8$  балла, в группе сравнения —  $25,8 \pm 1,3$  балла, ( $p < 0,02$ ). Высокий уровень личностной тревожности имел место у  $70\%$  больных хроническим некалькулезным холециститом. При этом в группе наблюдения показатель личностной тревожности был равен  $41,8 \pm 1,8$  и  $32,8 \pm 1,4$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ).

У пациентов группы наблюдения уровень депрессии был на  $34,0 \pm 4,7\%$  выше показателя группы сравнения и составил  $38,0 \pm 1,7$  и  $25,2 \pm 2,4$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ).

У  $59,7 \pm 4,8\%$  больных ХНХ были выявлены признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в  $86,1 \pm 3,4\%$  случаев наблюдались гиперемия, отечность слизистой оболочки желудка с участками ее атрофии, эрозиями. У  $61,1 \pm 4,8\%$  больных были обнаружены воспалительные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс был диагностирован у 31 ( $43,0 \pm 4,9\%$ ) пациента.

Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости позволило выявить признаки хрониче-

Таблица 1  
Биохимические показатели крови до лечения

Показатель	Группа наблюдения (n = 101)	Группа сравнения (n = 30)	p
АлАТ (Ед/л)	23,93 ± 1,87	17,90 ± 0,85	0,003
АсАТ (Ед/л)	26,20 ± 1,01	20,06 ± 1,30	< 0,001
ЩФ (Ед/л)	104,43 ± 6,03	68,88 ± 3,58	< 0,001
ГТПП (Ед/л)	33,88 ± 3,47	19,95 ± 1,30	< 0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,46 ± 0,73	11,04 ± 1,24	0,3
Общий белок (г/л)	73,86 ± 0,62	78,64 ± 0,54	< 0,001
Альбумины (г/л)	39,48 ± 0,44	56,78 ± 0,11	< 0,001
Глюкоза (ммоль/л)	4,85 ± 0,08	3,95 ± 0,09	< 0,001
Общий холестерин (ммоль/л)	5,66 ± 0,32	4,70 ± 0,14	< 0,001
Триглицериды (ммоль/л)	1,56 ± 0,08	1,05 ± 0,11	< 0,001
Фибриноген (г/л)	3,18 ± 0,08	2,40 ± 0,18	< 0,001

ского воспаления в желчном пузыре у  $33,3 \pm 5,4\%$  больных группы наблюдения. Также было определено утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря, уменьшение его размеров и поперечника до  $2,5 \times 7,0$  см и до 2,5 см соответственно у  $57,0 \pm 4,9\%$  пациентов. У  $55,5 \pm 5,7\%$  исследуемых пациентов было выявлено повышение эхогенности поджелудочной железы, что является одним из ультразвуковых признаков хронического панкреатита.

На фоне воспалительных изменений в стенках желчного пузыря у  $40,4 \pm 5,7\%$  наблюдаемых нами больных была выявлена его стойкая деформация с перегибами в шейке, теле и дне.

Эховзвесь является объективным симптомом нарушения моторики желчного пузыря, выявляемым при ультразвуковом исследовании. У пациентов группы наблюдения эховзвесь была выявлена в  $13,1 \pm 3,9\%$  случаев [1].

Методом многофракционного дуоденального зондирования у 23 ( $76,6 \pm 7,7\%$ ) пациентов из 30 выявлено преобладание гиперкинетического типа дискинезии желчного пузыря. Гипотонус сфинктера Одди имело место у 11 ( $36,7 \pm 8,7\%$ ) человек и у 12 ( $40,0 \pm 8,9\%$ ) — гипертонус сфинктера Люткенса. Таким образом, у больных ХНХ чаще наблюдалась гиперкинетическая дискинезия желчного пузыря с гипотонусом сфинктера Одди и гипертонусом сфинктера Люткенса.

Полученные данные МФДЗ отражают наличие застойных явлений во внутрипеченочных желчных протоках у пациентов с ХНХ, о чем свидетельствует увеличенный практически в три раза объем пятой порции желчи ( $93,4 \pm 9,3$  мл).

С целью дополнительной диагностики дискинетических расстройств и застойных явлений в гепатобилиарном тракте пациентам группы наблюдения была проведена ДГС с РФП Тс-99m Бромезида, позволившая выявить у  $62,5\%$  пациентов неравномерное распределение радиофармпрепарата в ткани печени, свидетельствующее о снижении функционирования гепатоцитов. Замедление экскреторной функции печени на  $38,6\%$  у больных ХНХ говорит о наличии внутрипеченочного холестаза. Данные показатели свидетельствуют о нарушении функционирования печени. Поглощительная функция печени у пациентов группы наблюдения не была изменена.

Лабораторными методами диагностики выявлены изменения, характерные для синдромов цитолиза и холестаза, изменения в липидном и белковом обменах (табл. 1)

Значения АлАТ и АсАТ, характерные для синдрома цитолиза, не выходили за пределы референсных показателей, однако они достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Уровень показателей синдрома холестаза (ЩФ, ГТПП, ХС) был до-

стоверно выше у пациентов группы наблюдения и превышал референсные значения.

Нарушение белково-синтетической функции печени проявилось снижением уровня общего белка и альбуминов крови, а липидного профиля — повышением уровня ХС и триглицеридов.

Согласно медико-экономическим стандартам, пациенты группы сравнения и группы наблюдения получали терапию: Метрогил 200 мл внутривенно капельно, один раз в день в течение пяти дней, Одестон 200 мг внутрь, по одной таблетке два раза в день в течение 14 дней. А для коррекции выявленных изменений функции печени в комплексное лечение больных ХНХ был включен препарат с действующим веществом адеметионин в дозировке 400 мг два раза в день внутрь сроком на один месяц.

S-аденозил-L-метионин участвует в трех важных метаболических процессах — трансметилировании, транссульфурировании и аминокпропилировании и выступает как донор метильной группы или как индуктор ферментов. Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAMe. В гепатологии его применяют с антихолестатическим эффектом для профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза. Препарат с дей-

ствующим веществом адеметионин оказывает стимулирующее влияние на детоксикацию желчных кислот, повышая содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот, которые защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот. Несulfатированные желчных кислот в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазае, вызывая разрушение клеток. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита.

Адеметионин обладает также антидепрессивным действием, проявляя свой эффект в первую неделю приема, стабилизируя его в течение второй недели.

После курса лечения с использованием адеметионина ситуативная тревожность пациентов группы наблюдения снизилась на 10,7% и составила  $27,4 \pm 1,2$ , тогда как личностная уменьшилась на 19,6% ( $33,6 \pm 1,3$ ). Уровень депрессии после лечения составил  $24,4 \pm 1,7$ , снизившись на 35,7%.

В результате проведенного лечения у пациентов группы наблюдения наметилась тенденция к улучшению функций печени, проявляющихся в снижении показателей АлАТ и АсАТ на 17,55 и 18,32%. АлАТ и АсАТ составили  $19,73 \pm 1,74$  и  $21,4 \pm 1,29$  Ед/л соответственно. Показатели, характеризующие синдром холестаза, также снизились (табл. 2).

Результаты проведенных инструментальных исследований зарегистрировали снижение показателей, отвечающих за признаки внутрипеченочного холестаза. Положительные сдвиги в поглотительной и экскреторной функции печени были выявлены на ДГС с РФП Тс-99m Бромезида. Распределение РФП в паренхиме печени стало равномерным, на скинтиграммах зарегистрированы насыщенный цвет и ровный контур печени (табл. 3). А при проведении МФДЗ объем V фракции снизился на 32,5% и составил  $63,00 \pm 1,68$  мл, что говорит о снижении застойных явлений во внутрипеченочных желчных протоках.

**Таблица 2**  
Динамика синдрома холестаза после лечения

Показатель	До лечения (n = 101)	После лечения (n = 30)	P
ЩФ (Ед/л)	$104,43 \pm 6,03$	$82,30 \pm 6,45$	0,01
ГТП (Ед/л)	$33,88 \pm 3,47$	$24,61 \pm 3,37$	0,05
ХС (Ед/л)	$5,66 \pm 0,32$	$5,29 \pm 0,22$	< 0,05

**Таблица 3**  
Результаты динамической скинтиграфия после лечения

Показатель	До лечения (n = 32)	После лечения (n = 10)	P
T <sub>max</sub> (мин.)	$13,18 \pm 0,67$	$10,33 \pm 0,72$	< 0,05
T <sub>1/2</sub> (мин.)	$43,01 \pm 1,53$	$38,00 \pm 0,83$	< 0,05

## Выводы

Клиническая картина течения ХНХ определяется наличием воспалительных и дискинетических нарушений в билиарном тракте, сочетающихся с патологией эзофагогастроудоденальной зоны на фоне высокого уровня реактивной и личностной тревожности и депрессии.

Достоверно высокий уровень ЩФ, ХС, ГТП, увеличенный объем V фракции при МФДЗ и удлинение времени экскреции РФП при ДГС свидетельствуют о наличии внутрипеченочного холестаза. Достоверное увеличение уровня трансаминаз может указывать на наличие субклинического синдрома цитолиза.

Выявленные нарушения функции печени в виде субклинических признаков цитолиза, холестаза, снижения функционирования гепатоцитов, замедление экскреторной функции печени оказывают негативное влияние на показатели липидного, белкового и углеводного обмена и нуждаются в медикаментозной коррекции.

Использование в комплексной терапии больных ХНХ препарата с действующим веществом адеметионин способствует улучшению клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

## Список литературы

- Бурдина, Е. Г. Билиарный сладж: диагностика, критерии оценки, прогноз / Е. Г. Бурдина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2013. — № 3. — с. 103–109.
- Галиев Ш. З., Амиров Н. Б., Баранова О. А. и др. Нарушение сократительной функции желчного пузыря как фактор развития

рефлюкс-гастрита при заболеваниях желчевыводящей системы. // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 2. — С. 88.

- Грищенко Е. Б. Роль гепатопротекторов в терапии заболеваний печени / Е. Б. Грищенко, М. И. Щекина // Фарматека. — 2014. — № 14. — с. 76–79.
- Джулай Г. С., Секарева Е. В., Червинцев В. М., Михайлова Е. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастроудоденальной зоны. // Терапевтический архив. — 2014. — № 2. — С. 17–22.
- Кнышова В. В. Взаимосвязь метаболических нарушений и функционального состояния печени при хроническом некалькулезном холецистите. / В. В. Кнышова, Л. В. Веремчук, А. И. Шейкина // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. XVIII. — № 3. — с. 36.
- Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта. Российский медицинский журнал. — 2010. — № 18 (5). — с. 277–282.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва, 2016 [электронный доступ]: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>.
- Подымова, С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата / С. Д. Подымова // Российский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. — 2010. — Т. 18. — № 13. — с. 800–805.
- Хронические заболевания желчевыводящих путей: дисфункция расстройств, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь: учебно-методическое пособие / Сост. и редактор Т. В. Маринич, А. В. Борсуков — Смоленск, 2004–25с.
- Циммерман Я. С. Хронический холецистит и его клинические «маски»: диагностика и лечение / Я. С. Циммерман. — П.: Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ, 2006. — 75с.

# Современный взгляд на проблему сочетанных функциональных заболеваний органов пищеварения



Ю. П. Успенский

**Ю. П. Успенский**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана<sup>1</sup>, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета<sup>2</sup>

**О. С. Мирзоев**, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В. А. Вальдмана<sup>1</sup>

**Ю. А. Фоминых**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета<sup>2</sup>

**С. В. Иванов**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета<sup>2</sup>



Ю. А. Фоминых

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

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

## Modern view on problem of combined functional diseases of gastrointestinal tract

Yu. P. Uspensky, O. S. Mirzoev, Yu. A. Fominykh, S. V. Ivanov

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

### Резюме

В обзорной статье представлены современные сведения о патогенезе наиболее распространенных функциональных заболеваний органов пищеварения — функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, а также сочетанной функциональной патологии — синдрома перекреста. В статье описаны современные представления о нарушениях взаимодействия между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой, представлена роль различных медиаторов в развитии функциональных нарушений, описаны особенности моторной активности желудка и кишечника при функциональной патологии, феномен висцеральной гиперчувствительности, представлена роль генетических факторов. Проведен ряд параллелей между патогенетическими процессами и развитием клинической симптоматики функциональных заболеваний. Особое внимание уделено роли кишечной микробиоты и ее метаболитам в развитии функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, а также биопсихосоциальной модели функциональных расстройств.

Ключевые слова: функциональные заболевания, патогенез, желудочно-кишечный тракт, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, синдром перекреста, висцеральная гиперчувствительность, микрофлора, моторика.

### Summary

The review article presents modern information on the pathogenesis of the most common functional diseases of the digestive system (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome), as well as the combined functional pathology — overlap syndrome. The article describes modern concepts of violations of the interaction between the central nervous system and the enteral nervous system, the role of various mediators in the development of functional disorders, describes the motor activity of the stomach and intestine, the phenomenon of visceral hypersensitivity and the role of genetic factors. A number of associations between pathogenic processes and the development of clinical symptoms of functional diseases were observed. Particular attention is paid to the role of the intestinal microbiota and its metabolites in the development of functional pathology of the gastrointestinal tract, and the biopsychosocial model of functional disorders.

Key words: functional diseases, gastrointestinal tract, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap syndrome.

Функциональные заболевания органов пищеварения (ФЗОП) являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии и находятся в зоне пересечения интересов практической и фундаментальной медицины. Важность данных заболеваний с позиции общественного здравоохранения подтверждается тем фактом, что различными ФЗОП страдает наиболее трудоспособная часть населения — люди в возрасте от 18 до 44 лет) [1].

Несмотря на то что ФЗОП не создают непосредственной угрозы для жизни пациента, они в значительной мере снижают качество его жизни и ограничивают работоспособность. Так, почти 25% пациентов с данными заболеваниями обращаются к врачу более четырех раз в год. Согласно результатам исследований в области общественного здравоохранения, по сравнению с пациентами, страдающими заболеваниями других

органов и систем, пациенты с болезнями органов пищеварения в 2,6 раза чаще берут больничный лист и имеют временную нетрудоспособность в течение года на 3–4 недели больше по сравнению со средними показателями, рассчитанными для всего населения [2, 3]. Таким образом, создается существенное бремя для экономики страны, и имеет место увеличение расходов в системе здравоохранения на проведение дорого-

стоящих диагностических мероприятий, а также последующий подбор терапии. Вышеуказанные особенности ФЗОП дают основание считать их социально значимыми заболеваниями, требующими существенного внимания со стороны системы здравоохранения [4, 5].

Информация о показателях истинной распространенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в странах, значительно различающихся по экономическим, социальным, этнографическим показателям, существенно варьирует и во многом противоречива. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта встречаются практически у 30 % взрослого населения Европы и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [6]. Экспертами ВОЗ было отмечено, что за последние 60 лет заболеваемость функциональными расстройствами возросла в 24 раз [7].

В последние десятилетия многие исследователи уделяют большое внимание оценке распространенности двух наиболее часто встречающихся заболеваний из категории ФЗОП — функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Японскими исследователями в 2015 году был проведен мета-анализ 14 эпидемиологических исследований по ФД в 10 странах в период с 2009 по 2014 год и 18 исследований в области изучения СРК в 13 странах (с 2007 по 2014 год): по результатам мета-анализа распространенность среди населения ФД и СРК, диагностированных согласно Римским критериям III, колебалась в пределах 5,3–20,4 и 1,1–29,2 % соответственно [8].

Общепризнано, что патогенез функциональных расстройств органов пищеварения связан с нарушением в системе оси «головной мозг — ЖКТ», и в его основе лежит дисбаланс взаимодействия между центральной нервной системой (ЦНС) и энтеральной нервной системой (ЭНС), обеспечивающей деятельность органов ЖКТ. В результа-

те данного дисбаланса развиваются моторная дисфункция, сенсорные отклонения, нарушения гуморальной регуляции, изменяется состав микрофлоры, развивается микровоспаление [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Установлено, что нейроны в ганглиях ЭНС отличаются от других нейронов вегетативной системы, они взаимосвязаны химическими синапсами с образованием независимой нервной системы с механизмами интеграции и обработки информации, подобной информации в головном и спинном мозге [14]. Известны около 30 медиаторов ЭНС (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, мотилин, дофамин, холецистокинин, гастрин, глюкагоноподобные пептиды, вазоактивный интестинальный петид, инсулин, нейротензин, оксид азота, энкефалины и др.), которые прямо или через сложные рефлекторные взаимодействия и рецепторный аппарат влияют на тонус гладкомышечной клетки и тем самым регулируют моторику всех отделов ЖКТ [11, 13, 14]. С клинической точки зрения существенным является тот факт, что ЭНС принимает активное участие в формировании висцеральной чувствительности ЖКТ. При этом важнейшим мессенджером в регуляции двигательной функции желудка является дофамин, который секретируется в желудочной стенке, действует на расположенные в ней специфические допаминовые рецепторы и оказывает ингибирующее и угнетающее действие на моторику желудка [2]. Интерстициальные клетки Кахала являются водителями устойчивого ритма разных отделов ЖКТ, генерируют медленные волны в гладких мышцах, выполняют роль интермедиаторов нейромышечной трансмиссии (передача импульсов с нервной ткани на гладкомышечные клетки) [11, 14]. Совокупность упомянутых механизмов обеспечивает двигательную функцию ЖКТ — перистальтику, тонус гладких мышц, пропульсивную активность.

Важная роль в регуляции моторной активности кишечника отводится также явлению, открытие которого в 1911 году связано с именем ученика выдающегося российского физиолога Ивана Петровича Павлова — отече-

ственного физиолога В. Н. Болдырева, описавшего циклическую моторную активность желудка и кишечника в межпищеварительный период, названную впоследствии мигрирующим моторным комплексом (ММК). ММК представляет собой высокоамплитудные потенциалы, которые возникают в двенадцатиперстной кишке и распространяются в дистальном направлении по толстой и тонкой кишке. Функциональная роль ММК заключается в изменении секреторной и двигательной активности соответствующего отдела ЖКТ, активации пропульсивной перистальтики, во время которой происходит активная эвакуация кишечного содержимого. Вышеуказанные механизмы регуляции двигательной активности ЖКТ могут нарушаться при повреждении нейронов, ганглиев, гладкой мускулатуры и интерстициальных клеток Кахала, а также вследствие дегенеративных изменений, функциональной недостаточности нейронов и ганглиев [11].

Нарушение двигательной функции кишечника может проявляться усилением или ослаблением перистальтических и локальных (сегментирующих и маятникообразных) движений и может быть обусловлено несостоятельностью нейрогуморальной регуляции, нарушением баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов, контролирующих основные функции кишечника. При функциональных заболеваниях кишечника нарушение моторной функции толстой кишки является ведущим фактором в патогенезе таких симптомов, как болевой абдоминальный синдром, метеоризм, запор и диарея [11].

Важным звеном патогенеза ФЗОП также являются сенсорные нарушения, к числу которых относят висцеральную гиперчувствительность — гипералгезию и аллодинию. Аллодинией называют синдром, при котором человек чувствует боль от факторов, которые обычно болевой реакции не вызывают, она может развиваться в том числе из-за механических или термических повреждений. При этом аллодиния не является понятием, сходным с гипералгезией, при которой человек более чувствителен к обычным раздражителям [15, 16].

Из-за своей клинической значимости причины формирования висцеральной гиперчувствительности у пациентов с ФЗОП в последние десятилетия стали предметом активного изучения. По мнению одних авторов, данный патофизиологический механизм индуцируется цепочкой событий, связанных с повышением проницаемости слизистой оболочки органов ЖКТ и активацией ряда иммунокомпетентных клеток. Проникновение интралюминальных агентов в подслизистый слой сопровождается активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, что индуцирует развитие феномена висцеральной гиперчувствительности [17, 18]. Другие авторы, напротив, отмечают, что в возникновении гипералгезии и аллодинии существенную роль играют нарушение баланса нейрогуморальных воздействий, снижение порога чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикининов и простагландина E<sub>2</sub>, облегчение центральной передачи сигнала на уровне заднего рога спинного мозга (ускорение синаптической передачи) под влиянием окиси азота, нейропептидов, субстанции P, пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP), и фактора роста нервов (NGF) [18].

Ряд исследователей также отмечают, что ключевую роль в развитии нарушения моторики кишечника и гипералгезии играет серотонин. Мишенями серотонина в ЖКТ являются:

- энтероциты, экспрессирующие рецепторы к 5-HT на базолатеральной поверхности [19];
- нервные окончания экстрамуральных нервов, обеспечивающих передачу сенсорной информации в ЦНС [18];
- афференты подслизистого интрамурального сплетения [11] и нейронов в мышечной оболочке [5, 15], которые инициируют секреторный рефлекс, перистальтику, быструю и медленную возбуждающую трансмиссию, участвуя в регуляции моторики ЖКТ;

- проекции афферентов интрамуральных нервов в слизистой оболочке (IPANs), формирующие прямые связи с ЕС-клетками, что обеспечивает включение защитных рефлексов [5];
- холинергические нейроны (тела и эфференты) преимущественно межмышечного сплетения, стимуляция серотонином которых вызывает усиление нейромышечной холинергической передачи [11];
- миоциты мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки [12];
- миоциты сосудов слизистой и подслизистой оболочек, реализующие вазоактивные свойства серотонина [11];
- лейкоциты периферической крови и клетки, формирующие кишечник-ассоциированную лимфоидную ткань [20].

Следует заметить, что благодаря такому многообразию мишеней серотонин в ЖКТ функционирует не только как нейротрансмиттер, но и как паракринный мессенджер, определяющий межклеточные взаимодействия в слизистой оболочке, а также реализацию компенсаторно-приспособительных реакций [19].

В исследованиях последних десятилетий ученые получают все больше доказательств того, что подверженность ФЗОП зависит от наследственных факторов. Так, в результате исследований Holtmann G. (2004) в США, van Lelyveld N. (2008) в Нидерландах и Arisawa et al. в Японии с наличием ФД оказался связан полиморфизм гена  $\beta 3$  субъединицы G-белка. Проведенные в разных странах исследования, направленные на выявление возможной ассоциации между ФЗОП и генотипами, связанными с моторикой и висцеральной гиперчувствительностью ЖКТ, а также с воспалением или иммунным ответом (SCN 10A, TRPV1, катехол-О-метилтрансферазы, промотора транспортера серотонина SERT-P, интерлейкина 17F, фактора ингибирования миграции макрофагов и др.), получили противоречивые результаты [20, 21, 22, 23, 24]. Вероятно,

противоречивость результатов объясняется большими различиями в отношении выборки пациентов, разными подтипами ФД, варибельностью критериев включения пациентов в исследования (менялись сами критерии функциональных заболеваний), географическими и этническими различиями, а также отсутствием корректировки на действие факторов окружающей среды [25].

Классификация и диагностические критерии ФЗОП впервые были сформулированы в 1988 году в Риме группой международных экспертов под руководством профессором Альдо Торсоли из Италии и получили название «Римские критерии» [26]. Последний — IV пересмотр Римских критериев был проведен в мае 2016 года, именно тогда эксперты акцентировали внимание на том, что ФЗОП — это группа расстройств, характеризующихся нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ (вышеупомянутая ось «головной мозг — ЖКТ») [9]. В качестве базовой концепции развития ФЗОП, как и прежде, рассматривается биопсихосоциальная модель, основанная на предположении о мультифакториальности генеза ФЗОП [12]. В большинстве работ отмечается, что в детском возрасте генетические, социокультурные и средовые факторы могут оказывать существенное влияние на психосоциальное развитие человека, его личностные качества, восприимчивость к стрессам и навыки преодоления трудностей. Эти факторы также во многом определяют предрасположенность к развитию ФЗОП, включая нарушения моторики и сенситивности, альтерацию локальных иммунных свойств слизистой оболочки и состава микробиоты [8, 13, 14]. Именно в рамках данной модели формирования ФЗОП центральное место занимает дисфункция оси «головной мозг — ЖКТ» на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях.

Многие исследователи в генезе ФЗОП большое значение придают кишечной микробиоте. Сформули-

рована концепция существования оси «микробиота — кишечник — головной мозг» для объяснения глубокой связи между этими тремя системами, согласно которой количественные и качественные изменения микробиоты кишечника рассматривают как возможный пусковой фактор в развитии симптоматики заболевания [10, 16, 11]. Так, в работах, проведенных с использованием молекулярно-генетических методов исследования кишечной микрофлоры, обнаружено, что у пациентов с СРК ее состав отличается от микрофлоры кишечника здоровых лиц, причем для разных подтипов СРК характерны свои изменения. Данные изменения микробиоты способствуют повышенной пролиферации микроорганизмов, обладающих газопродуцирующими свойствами, что, в свою очередь, может обуславливать симптоматику заболевания [24]. Эти данные косвенно подтверждаются умеренно выраженным терапевтическим эффектом пробиотиков, а также успешностью схем терапии СРК, в которые включены антибиотики (рифаксимин), однако к настоящему времени их доказательная база недостаточна.

В последнее время большое значение в отношении регуляции местной моторики ЖКТ уделяют различным метаболитам кишечной микрофлоры, в том числе короткоцепочечным жирным кислотам (КЦЖК), состав и количество которых зависит от факторов питания микрофлоры [26]. Среди КЦЖК наибольшее значение имеют уксусная, пропионовая, масляная и их соли — ацетат, пропионат и бутират, причем каждая КЦЖК продуцируется анаэробными бактериями определенного вида. Так, уксусную кислоту в основном образуют бифидо- и лактобактерии, а масляную — полезные представители других видов: эубактерии, пептококки, фузобактерии и непатогенные клостридии. В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК, максимальная концентрация КЦЖК в толстой кишке достигает 70–140 ммоль/л в проксимальных отделах (слепой и восходящей кишке), а в дистальных отделах (нисходящей, сигмовидной и прямой кишке) содержание КЦЖК снижается

до 20–70 ммоль/л. 95% КЦЖК всасывается эпителием толстой кишки, далее уксусная и пропионовая кислоты по системе воротной вены попадают в печень. В гепатоцитах пропионовая кислота преимущественно участвует в глюконеогенезе, также она является регулятором метаболических процессов и липидного обмена в печени. Уксусная кислота принимает участие в липогенезе и является важным энергетическим субстратом для сердца, мозга, почек, мышц и других периферических тканей. Масляная кислота усваивается эпителиоцитами толстой кишки — колоноцитами, являясь для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры [4, 7]. В проксимальных отделах толстой кишки КЦЖК стимулируют рецепторы L-клеток, вырабатывающие регуляторный пептид — PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», замедляющего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недорасщепленных жиров [7]. В дистальных же отделах толстой кишки КЦЖК оказывают противоположный эффект — стимулируют рецепторы энтерохромоаффиноподобных клеток (ЕС1-клеток), вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-НТ4-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное ускорение моторики [8, 26].

Таким образом, развитие функциональных нарушений моторики ЖКТ тесно связано как с нарушением нервно-гуморальной регуляции, так и состоянием микробиоценоза кишечника.

Наиболее частой функциональной патологией ЖКТ являются СРК, ФД, функциональные билиарные нарушения [3, 8, 12, 27].

Ключевым патогенетическим фактором, значение которого в развитии ФД может считаться твердо доказанным, является нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлена связь диспепсических жалоб с конкретными нарушениями двигательных функций желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, важную роль в процессе эвакуации пищевого химуса играет гастродуоденальная координация — синхронное расслабление привратника при сокращении антрального отдела желудка. При ФД наблюдается отсутствие адекватной аккомодации желудка на прием пищи, что связано в первую очередь с нарушениями гастродуоденальной координации. Одной из причин данных нарушений является дисбаланс нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов с нарушенной чувствительностью к ним воспринимающих рецепторов. Ослабление моторики антрального отдела и нарушение антродуоденальной координации вызывает появление чувства тяжести и переполнения в подложечной области после еды (при нормальном или небольшом объеме пищи). В зависимости от преобладания у больных ФД тех или иных симптомов выделяют два варианта клинического течения заболевания: синдром эпигастральной боли (прежнее название — язвенно-подобный вариант); постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название — дискинетический вариант). Синдром эпигастральной боли включает периодическую боль или жжение, локализованные в эпигастрии, с частотой не менее одного раза в неделю, которая возникает или уменьшается после приема пищи (должна фиксироваться не менее трех месяцев за последние шесть месяцев до момента диагностики заболевания). Постпрандиальный дистресс-синдром выражается в чувстве тяжести и переполнения в подложечной области после приема обычного объема пищи, раннем насыщении, возникающих несколько раз в неделю. И тот, и другой варианты ФД могут сопутствовать друг другу [28].

Что касается не менее важного ФЗОП — СРК, его общая распространенность составляет 10–20% среди взрослого населения и подростков. Наиболее широко СРК распространен среди женщин в возрасте 20–45 лет. Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом, как было упомянуто ранее, имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу функциональной патологии ЖКТ в целом. Еще одним фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейро-эндокринно-иммунные повреждения, которые формируются в т. ч. и после инфекционных заболеваний кишечника, приводя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. Результаты семи рандомизированных клинических исследований подтверждают увеличение риска развития СРК в 7,3 раза после инфекционного гастроэнтерита и увеличение риска в 11 раз после вирусного гастроэнтерита [3]. В основе патогенеза постинфекционного СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение гепато-энтеральной циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки, повышение уровня провоспалительных цитокинов [2, 5], а также увеличение количества клеток хронического воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [1, 6, 7, 8, 9]. Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В развитие симптоматики СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная

гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [11, 29]

Известно, что ФЗОП могут носить сочетанный характер: нередко у пациентов с ФД выявляют клинические признаки других функциональных заболеваний ЖКТ, в частности, СРК, дисфункцию сфинктера Одди, функциональную изжогу. Так, у 2/3 больных с СРК имеются симптомы, относящиеся к ФД, и гастроэзофагеальная рефлюксия болезнь [14, 19, 21]. Такое сочетание заболеваний получило название синдрома перекреста (overlap-syndrome), значительное внимание которому было уделено при обсуждении Римского консенсуса IV. Определяющим моментом при синдроме перекреста является наличие общих патогенетических механизмов функциональных расстройств [30]. ФД и СРК обычно рассматриваются как отдельные нозологические формы, но в то же время сочетание симптомов и общие патофизиологические механизмы свидетельствуют в пользу того, что ФД и СРК могут быть разными проявлениями одного и того же расстройства, а ведущим и объединяющим патофизиологическим механизмом как при СРК, так и при ФД является гиперсенситивность. При этом и для ФД, и для СРК характерна психическая полиморбидность, что подтверждается эффективностью использования психофармакологических средств.

Синдром перекреста рассматривают в качестве мультифакторного заболевания со множеством патогенетических механизмов и феноменом «взаимного отягощения». Так, например, в одном из исследований в течение 10 лет проводилось наблюдение за больными с синдромом перекреста в виде сочетания СРК и ФД, и в результате исследования было продемонстрировано, что стойкой ремиссии удалось достичь только у 12% больных. Между тем при изолированном СРК через 10 лет ремиссия отмечалась у 1/3 больных, что

позволяет утверждать, что наличие синдрома перекреста существенно ухудшает прогноз ФЗОП [30, 31].

При этом значительную роль в развитии сочетанной функциональной патологии ЖКТ играет повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и кишечника к растяжению [27, 32]. В исследовании Corsetti M. et al. обнаружены более высокие показатели висцеральной гиперчувствительности к растяжению желудка при синдроме перекреста ФД и СРК по сравнению с пациентами, страдающими только ФД (44 против 28%). Holtmann G. et al. выявили гиперчувствительность к растяжению желудка и двенадцатиперстной кишки у 1/3 пациентов, страдающих СРК. Еще одним фактором риска формирования синдрома перекреста является тенденция к нарушению желудочной аккомодации у пациентов с СРК [8].

Невро-психический компонент считается одним из основных составляющих патологического механизма развития ФЗОП. По данным разных авторов, от 70 до 90% пациентов с ФД и СРК страдают сопутствующими психическими расстройствами — депрессиями, тревожными расстройствами, шизофренией, расстройствами эмоциональной сферы. Эта категория больных более восприимчива к воздействию стрессовых и психотравмирующих факторов [33]. van Oudenhove L. et al. изучали влияние анамнеза жестокого обращения, сопутствующих психических расстройств (депрессии, панических расстройств) и соматизации на сенсорную функцию желудка у пациентов с ФД [34].

При синдроме перекреста всегда существует вопрос — какая патология является ведущей, изменяющей качество жизни? Например, в симптоматике болевого варианта ФД и СРК, если боли связаны с приемом пищи с едой, то, скорее всего, речь идет о ФД, а если боли связаны с расстройством стула, это свидетельствует в пользу СРК либо в чистом виде, либо в сочетании. Ответ на данный вопрос определяет программу обследования, последовательность ее реализации и лечение пациента [28].

Таким образом, патогенез синдрома перекреста также, как и изолированной функциональной патологии, связан с психосоматическими нарушениями, висцеральной гиперчувствительностью, дисрегуляцией моторики ЖКТ, изменением микрофлоры, наличием микровоспаления в слизистой оболочке желудка и кишечника, а также с генетической предрасположенностью [32, 34]. При этом, несмотря на активное изучение данной проблемы, до настоящего времени не разработано единого алгоритма ведения больного с функциональным синдромом перекреста, так как разнообразие клинических форм и вариантов коморбидности существенно затрудняет диагностику функциональных заболеваний, в то время как эффективность диагностики ФЗОП определяется всеобъемлющим анализом клинических данных (соответствие Римским критериям IV), а также взвешенной интерпретацией результатов лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих исключить органическую патологию или пересмотреть диагноз функционального заболевания.

#### Список литературы

1. Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С., Маев И. В., Ивашкин В. Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Том 27, № 1. — С. 4–11.
2. Беляева Ю. Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема. // Бюллетень медицинских Интернет конференций. — 2013. — Том 3, № 3. — С. 566–568.
3. Нураденов Х. П. Медико-социальное изучение здоровья подростков с заболеваниями органов пищеварения и разработка путей его улучшения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Х. П. Нураденов. — г. Астрахань, 2017. — 24 с.
4. Zhang F., Xiang W., Li C. Y. et al. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. // *World J Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, No 47. P. 10450–10460.
5. Buono J. L., Mathur K., Averitt A. J. et al. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: Retrospective Analysis of a U.S. Commercially Insured Population // *J Manag Care Spec Pharm.* — 2017. — Vol. 23, No 4. P. 453–460.
6. Фадеенко Г. Д., Чирва О. В. «Синдром перекреста» функциональных заболеваний органов пищеварения: некоторые вопросы патогенеза и коррекции // *Сучасна гастроентерологія.* — 2014. — Том 77, № 3. — С. 9–15.
7. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Барышникова Н. В. Функциональная диспепсия и синдром раздраженной кишки: особенности комплексного лечения. // *Медицинский алфавит.* — 2017. — Том 3, № 27. — С. 11–14.
8. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World // *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* — 2015. — Vol. 21, No 3. — P. 320–329.
9. Маев И. В., Дичева Д. Т., Щегланова М. П. и др. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2016. — № 2. — С. 5–10.
10. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению. // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2010. — № 1. — С. 48–52.
11. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения. // *Сучасна гастроентерологія.* — 2015. — Том 83, № 3. — С. 61–72.
12. Дмитриева В. А., Одинцова В. В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. // *Медицинский альманах.* — 2011. — Том 14, № 1. — С. 166–169.
13. Hadhazy A. Think Twice: How the Gut's «Second Brain» Influences Mood and Well-Being. // *Scientific American.* — 2010. — № 12. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/gut-second-brain/>. Обращение 20.03.2018 г.
14. Wood J. D. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. // *World J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, No 9. — P. 1313–1332.
15. Keohane J., Quigley E. M. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, No 17. — P. 2672–2676.
16. Icenhour A., Witt S. T., Elsenbruch S. et al. Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with Irritable Bowel Syndrome // *NeuroImage Clin.* — 2017. — Vol. 15. — P. 449–457.
17. González-Castro A. M., Martínez C., Salvo-Romero E. et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2017. — Vol. 32, No 1. — P. 53–63.
18. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. // *Handb Exp Pharmacol.* — 2017. — Vol. 239. — P. 193–217.
19. Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2012. — № 2. — С. 4–13.
20. Hwang S. W., Kim N., Jung H. K. et al. The association of SLC 6A4 5-HTTLPR and TRPV1945G & gt; C with functional dyspepsia in Korea. // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 1770–1777.
21. Camilleri C. E., Carlson P. J., Camilleri M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. // *Am J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. P. 581–592.
22. Arisawa T., Tahara T., Fukuyama T. et al. Genetic polymorphism of pri-microRNA 325, targeting SLC6A4 3'-UTR, is closely associated with the risk of functional dyspepsia in Japan. // *J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47. — P. 1091–1098.
23. Arisawa T., Tahara T., Shibata T. et al. Genetic polymorphisms of molecules associated with inflammation and immune response in Japanese subjects with functional dyspepsia. // *Int J Mol Med.* — 2007. — Vol. 20. — P. 717–723.
24. Arisawa T., Tahara T., Shiroeda H. et al. Genetic polymorphisms of SCN 10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects. // *J Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48, No 1. — P. 73–80.
25. Kourikou A., Karamanolis G. P., Dimitriadis G. D. et al. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia // *World J Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, No 25. — P. 7672–7682.
26. Барышникова Н., Фоминых Ю., Шабалина М. Функциональная диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori* и синдромом раздраженного кишечника // *Врач.* — 2012. — № 10. — С. 16–19.
27. Schmulson M. J., Drossman D. A. What Is New in Rome IV // *J Neurogastroenterol Motil.* — 2017. — Vol. 23, No 2. — P. 151–163.
28. Минускин О. Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта их диагностика и лечебные подходы. // *Медицинский совет.* — 2015. — № 13. — С. 20–25.
29. Сас Е. И., Успенский Ю. П. Возможности многоцелевой терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. // *Медицинский совет.* — 2016. — № 19. — С. 71–73.
30. Симаненков В. И. Как помочь больному с функциональным оверлап-синдромом // *Медицинский совет.* — 2016. — № 14. — С. 20–24.
31. Ford A. C., Forman D., Bailey A. G.. Irritable Bowel Syndrome: A 10-yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. // *Am J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1229–1239.
32. Oshima T., Toyoshima F., Nakajima S., Fukui H. Genetic factors for functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — No 26. — P. 83–87.
33. Lydiard R. B. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? // *J Clin Psychiatry.* — 2001. — Vol. 62, No 8. — P. 38–45.
34. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2011. — No 26 (suppl. 3). — P. 12–14.



# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и респираторная патология

**З. Ф. Михайлова**, д.м.н., в.н.с. учебного центра<sup>1</sup>

**Ю. В. Эмбутникс**, д.м.н., зав. отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта<sup>1</sup>

**Э. Р. Валитова**, к.м.н., с.н.с. отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта<sup>1</sup>

**А. Б. Абдураимов**, д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности<sup>1</sup>, проф. кафедры лучевой диагностики<sup>2</sup>

**И. Е. Трубицына**, д.м.н., зав. лабораторией доклинических исследований<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

## *Gastro-oesophageal reflux disease and respiratory pathology*

Z. F. Mikhaylova, Yu. V. Embutniex, E. R. Valitova, A. B. Abduraimov, I. E. Trubitsyna

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov; Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow; Russia

### Резюме

**Обзор. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из наиболее распространенных проблем желудочно-кишечного тракта во всем мире. ГЭРБ часто встречается в ассоциации с хроническими респираторными заболеваниями, хотя причинно-следственные связи не всегда ясны. Диагностика и лечение ГЭРБ-ассоциированных состояний являются сложной задачей. В представленном обзоре рассматриваются актуальные проблемы и данные последних исследований в этой области.**

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронические легочные заболевания.

### Summary

**Review. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastrointestinal problems worldwide. GERD is frequently associated with respiratory diseases chronic without a causal link can be claimed. The diagnosis and management of this condition is challenging. We review the current dilemma in this area and discuss the latest studies.**

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, chronic respiratory diseases.

Интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется в первую очередь ее высокой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости, что нашло отражение в постулате «XX век — век язвенной болезни, а XXI век — это век ГЭРБ», выдвинутом на VI Объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997). Помимо ухудшения самочувствия и снижения качества жизни, ГЭРБ у значительной доли больных сопровождается воспалением дистального отдела пищевода, в ряде случаев ведущим к метаплазии и развитию аденокарциномы пищевода.

Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20% [1]. Полученные в ходе Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) данные демонстрируют подобную распространен-

ность ГЭРБ в России, составившую 13,3%, в Москве — 23,6%. Согласно этому исследованию, 22,9% пациентов с типичными симптомами ГЭРБ отмечают хронический кашель в течение более двух месяцев в году [2].

К наиболее распространенным симптомам ГЭРБ относятся изжога и регургитация. Кроме того, выделены так называемые внепищеводные проявления, такие как кашель, осиплость голоса, бронхиальная астма, ларингиты, синуситы и др.

В основе патогенеза заболевания лежат моторные дисфункции, ведущие к нарушениям антирефлюксных механизмов и возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), в частности, снижение давления и частые транзиторные расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), повышение внутрибрюшного давления и градиента давления, направленного из желудка в пищевод. Источником любого ГЭР является

так называемый кислотный карман, который возникает вследствие неадекватного буферного действия пищи в верхней трети желудка, где происходит накопление пищи, в то время как перистальтика осуществляется дистальным отделом желудка [3, 4]. Важным фактором, способствующим возникновению и отягощающим течение ГЭРБ, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Помимо вышеперечисленного, происходят стимуляция синтеза и высвобождение индуцибельной окиси азота, которая также вызывает недостаточность НПС [5]. Происходит замыкание порочного круга развития повреждений слизистой оболочки пищевода и дыхательных путей.

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства ассоциации ГЭРБ с хроническими респираторными заболеваниями, хотя подобная связь не всегда однозначна. Косвенным подтверждением взаимосвязи между

ГЭР и хроническими заболеваниями дыхательных путей является наличие в анамнезе у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ (изжоги и регургитации прежде всего) периодически возникающих осиплости голоса, кашля и ночных респираторных симптомов. По некоторым данным, до 10% пациентов отоларингологических клиник имеют признаки рефлюкс-ассоциированных расстройств или симптомов, которые включают осиплость или осиплость голоса, постназальный затек, дисфонию, хронический ларингит и кашель [6].

Доля пациентов с сочетанием ГЭРБ и хронического кашля составляет, по разным данным, от 0 до 41% в популяции [7]. Частота ассоциации зависит от географического региона и этнической принадлежности. Исследования по клинической эпидемиологии хронического кашля у взрослого населения показали большую распространенность кашля у пациентов с ГЭРБ в европейских странах по сравнению с азиатскими. Так, в западной популяции его распространенность достигает 36% [8], тогда как среди корейского, японского и китайского населения составляет всего 1,7; 2,0 и 10,0% соответственно [9, 10]. Эти отличия объясняют разными диетическими предпочтениями и различной степенью ожирения в популяциях. По мере увеличения распространенности ГЭРБ в восточном регионе ожидается и изменение эпидемиологии ГЭР-ассоциированного кашля в ближайшие годы, к примеру, среди населения Кореи [11].

При подозрении на рефлюкс-ассоциированный хронический кашель рекомендуют проведение пробной кислотоподавляющей терапии, например, ингибиторами протонной помпы два раза в день на срок до трех месяцев [12]. Устранение или значительное облегчение кашля после пробной терапии свидетельствует в пользу его ассоциации с ГЭРБ. Для верификации ГЭР у пациентов с хроническим кашлем, при отсутствии других симптомов ГЭРБ, наиболее целесообразно использовать 24-часовую рН-метрию. В случае подтверждения рефлюкса как причины хронического кашля для его устранения целесообразно применять курсовую антирефлюксную терапию ингибиторами

протонной помпы (ИПП). Однако есть свидетельства о связи неких гастроэзофагеальных рефлюксов и хронического кашля [13]. Поэтому для уточнения возможной ассоциации кашля с ГЭР рекомендовано проводить 24-часовой рН-импедансмониторинг. Этот метод дает качественную и количественную характеристику ГЭР, оценивает высоту распространения рефлюкса по пищеводу и связь последнего с симптомами по таким показателям, как индекс симптомов и вероятная ассоциация симптома [14]. Импедансмониторинг повышает диагностическую ценность исследования на 25% [15].

Большинство рандомизированных контролируемых исследований свидетельствует об отсутствии значительного облегчения кашля на фоне кислотоподавляющей терапии у больных, не имеющих клинических симптомов ГЭРБ [16]. Незначительно больший ответ на лечение ИПП продемонстрировали пациенты с симптоматической ГЭРБ [17]. В то же время анализ имеющихся рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Kahrilas P. J. и соавт., показал значимый эффект плацебо для облегчения и устранения кашля, в то время как изолированное применение ингибиторов протонной помпы не оказывало существенного влияния на кашель.

Доказано, что гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать приступы бронхиальной астмы (БА). Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, сочетание БА и ГЭРБ встречается в 34–89% случаев [18], при этом ГЭР является фактором повышенного риска госпитализаций пожилых пациентов в связи с обострением астмы.

Симптомы ГЭРБ, по данным разных авторов, испытывают 33–90% больных БА по сравнению с 5–10% в общей популяции [19, 20]. Бессимптомное течение ГЭРБ, согласно данным литературы, отмечается у 24–30% больных БА. Среди больных с сочетанием БА и ГЭРБ отмечена высокая распространенность грыж пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитов.

ГЭРБ может играть роль в формировании картины бронхиальной астмы как за счет ваго-вагального рефлекса,

так и за счет прямой микроаспирации рефлюктата, попадание которого в просвет бронхов провоцирует бронхоспазм. Высокие рефлюксы могут вызывать рецидивирующий аспирационный синдром с развитием хронического кашля, бронхита, химического пневмонита и бактериальных пневмоний. Для верификации ГЭР больным с БА также рекомендуется проведение 24-часового импедансмониторинга, эзофагогастроуденоскопии.

Существует мнение, что тщательное консервативное лечение или хирургическая коррекция ГЭР у больных с БА приводят к уменьшению респираторных симптомов в большинстве случаев [21]. Длительная терапия лансопразолом 30 мг в сутки способствует снижению частоты обострений обструктивной болезни легких, а также снижению выработки воспалительных интерлейкинов [22]. Однако анализ публикаций последнего десятилетия свидетельствует о противоречивых результатах контроля астмы на фоне антирефлюксной терапии [23]. В частности, по данным Parsons J. P. и Mastronarde J. G., лечение бессимптомной ГЭРБ у астматиков ингибиторами протонной помпы не улучшает контроля над астмой по оценкам легочной функции, не влияет на частоту обострений и на показатели качества жизни больных. Полученные результаты обосновывают вывод авторов, что практика проведения рутинной антирефлюксной терапии пациентам с плохо контролируемой легкой и умеренной астмой в сочетании как с симптоматической, так и бессимптомной ГЭРБ, не приносит пользу пациентам. Специалисты по детской астме отмечают не только отсутствие эффекта от рутинного использования антирефлюксной терапии на течение плохо контролируемой астмы, но и сообщают о превалировании побочных эффектов в виде симптоматических респираторных инфекций на фоне данного лечения [24].

Имеются определенные предостережения и в отношении длительного применения ИПП [25], т.к. данные препараты могут приводить к развитию таких побочных эффектов, как остеопороз и переломы [26], кишечные инфекции, в том числе *Clostridium difficile*.

Пациентам с подозрением на ГЭРБ-ассоциированные внепищеводные проявления в качестве их первоначальной диагностики рекомендуется проведение пробной эмпирической терапии ИПП. При отсутствии клинического эффекта от пробной терапии дальнейшее ее проведение не показано, т.к. сопутствующие ГЭРБ симптомы, вероятнее всего, имеют другую природу [27], в том числе желчный рефлюкс [28].

Систематическое применение бронхолитиков, снижающих тонус пищеводного сфинктера, наряду с другими патофизиологическими механизмами в виде опущения диафрагмы и повышения торако-абдоминального градиента давления делают пациентов с бронхообструктивной патологией наиболее уязвимыми в отношении развития ГЭРБ. Об этом свидетельствует распространенность последней при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая близка к таковой при астме и колеблется в пределах 17–78% [29]. Результаты исследований, полученные с привлечением объективных критериев рефлюкса, демонстрируют тесную ассоциацию между симптомами ГЭР и обострением ХОБЛ [30]. Имеются убедительные данные, что ГЭРБ может влиять на тяжесть ХОБЛ и может быть признана существенным предиктором обострений последней [31, 32]. Данный вывод подтверждают результаты мета-анализа, проведенного Т.М. Sakaе и соавт. [33], согласно которому риск обострения ХОБЛ у больных с ГЭРБ в семь раз превышал таковой по сравнению с больными, не имевшими ГЭРБ в анамнезе. Среди пациентов, получавших антирефлюксную терапию и не имевших симптомов ГЭРБ на фоне лечения, число ежегодных обострений ХОБЛ, согласно отдельным данным, демонстрирует тенденцию к снижению [34]. В то же время другими исследователями не отмечен заметный эффект от применения ИПП и блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (при ночных кислотных прорывах) на течение ХОБЛ.

Особое внимание привлекают работы, посвященные изучению взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса и идиопатического фиброза легких (ИФЛ). Появляется все боль-

ше свидетельств, что патологический рефлюкс и аспирация желудочного содержимого могут играть определенную роль в развитии ИФЛ [35], однако доказать подобную связь непросто.

На современном этапе ГЭР рассматривают как один из факторов, способных негативно влиять на состояние легких у больных с легочным фиброзом, о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований. Так, М. G. Patti и соавт. [36] выявили ГЭРБ у 66% обследованных ими больных с идиопатическим легочным фиброзом. G. Raghu и соавт. [37] в своем исследовании 46 больных с ИФЛ провели 24-часовую рН-метрию, по результатам которой 68,6% обследованных имели риск микроаспирации. О забросе содержимого желудка в пищевод свидетельствует и обнаружение пепсина в бронхоальвеолярной жидкости больных с обострением ИФЛ. Несмотря на противоречивость данных, метод обнаружения пепсина и желчи в выдыхаемом воздухе, мокроте или бронхоальвеолярном лаваже можно использовать для подтверждения факта микроаспирации у тех пациентов, у которых технически невозможно выполнить рН-мониторинг [38].

У пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИФЛ определяют достоверное снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера, более частый проксимальный рефлюкс и замедление клиренса кислоты по сравнению с пациентами с изолированной ГЭРБ. Поэтому на ранних стадиях диагностики ИФЛ в сочетании с ГЭРБ у пациентов с риском аспирации должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении ГЭРБ, которое может оказаться более эффективным в предотвращении прогрессирования болезни легких [39]. Ретроспективные когортные исследования последних 3–5 лет показали, что в случаях подтвержденного ГЭР антирефлюксная терапия ИПП или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов замедляет прогрессирование легочного фиброза, улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных [40–42]. Как показывают исследования, этот эффект объясняется ингибирующим действием эзомепразола на пролиферацию легочных фибробластов

и снижением выработки растворимого коллагена в легочных фибробластах, полученных от пациентов с интерстициальным легочным фиброзом [43].

Учитывая низкую медиану выживаемости больных ИФЛ (2–6 лет после появления симптомов), полученные выводы имеют важное значение для определения тактики ведения больных с данной патологией.

Не меньший интерес представляют работы по исследованию влияния ГЭРБ на состояние легочного трансплантата. Значительные успехи современной трансплантологии диктуют необходимость изучения любого негативного влияния на пересаженный орган. Об этом свидетельствует появление ряда публикаций на эту тему. В частности, отмечены потенциальная роль рефлюкса в развитии легочного фиброза и облитерирующего бронхолита у больных с легочным трансплантатом и эффективность антирефлюксных операций у реципиентов с доказанной рефлюкс-индуцированной дисфункцией аллотрансплантата [44]. Согласно другим данным, фундопликация по Ниссену у больных с легочным трансплантатом и наличием ГЭРБ не оказывает существенного влияния на легочную функцию в течение трех месяцев наблюдения после операции, однако может облегчить симптомы рефлюкса [45].

В педиатрической практике имеются данные, что ГЭР может стать причиной обструктивного апноэ, приводящего к трудно объяснимой внезапной смерти грудных младенцев. Эти выводы базируются на сходных эпидемиологических характеристиках указанных патологий и на подтверждении эпизодов рефлюкса, предшествующих апноэ [46].

В последние годы появились интересные публикации о влиянии ГЭРБ на легочную симптоматику у взрослых и детей, больных муковисцидозом (МВ). Полученные данные свидетельствуют, что кашель при муковисцидозе не всегда связан с основным заболеванием, а может быть ассоциирован с кислотным рефлюксом. Как свидетельствуют К. Blondeau с соавт. и S. Nöhne с соавт., последний отмечался значительно чаще у данных пациентов по сравнению с общей популяцией. Предполагается, что раннее выявление

ние бессимптомного патологического рефлюкса и своевременно проведенная антирефлюксная терапия могут позитивно влиять на легочную функцию у больных муковисцидозом [47, 48].

В настоящее время всем пациентам с затяжным течением заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР-органов при отсутствии эффекта от традиционного лечения с целью исключения или подтверждения патологического ГЭР рекомендуется проводить комплексное обследование: эзофагогастро-дуоденоскопию (с учетом того, что отсутствие эндоскопических изменений в пищеводе не отрицает связь рефлюкса и внепищеводных симптомов) [43] и 24-часовую рН-метрию или комбинированный внутрипросветный многоканальный импеданс-рН-мониторинг.

В случае подтверждения ГЭРБ ассоциированной природы респираторной патологии следует назначать антисекреторную терапию наряду с физическими методами — поднятие головного конца кровати, снижение веса, диетотерапия и пр. [49, 50]. Обычно предпочтение отдается ИПП, реже — блокаторам H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, альгинатам. По сравнению с изолированной ГЭРБ, антирефлюксная терапия у больных с бронхолегочными проявлениями должна быть более длительной (не менее трех месяцев) и проводиться в более высоких дозах [51, 52]. Если при этом удастся достигнуть положительного эффекта, то связь хронического респираторного заболевания с ГЭРБ считается доказанной. При купировании симптомов переходят на режим поддерживающей терапии, которая проводится по тем же схемам, что и при ГЭРБ с типичной клинической картиной [53]. Дальнейшее лечение должно быть направлено на предупреждение заброса желудочного содержимого в пищевод и дальнейшего попадания рефлюктата в бронхолегочную систему.

В тех случаях, когда ГЭРБ не удается подтвердить всеми возможными на сегодняшний день методами, необходимо вернуться к вопросу дифференциальной диагностики, поскольку наиболее вероятна другая причина респираторных расстройств.

Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭРБ у больных с бронхолегочной патологией могут предупре-

дить развитие тяжелых осложнений и повысить качество жизни больных в целом. В свою очередь, лечение внепищеводных проявлений должно проводиться с учетом течения ГЭРБ и включать мультидисциплинарный подход, подразумевающий тесное сотрудничество врачей различных специальностей — пульмонологов, гастроэнтерологов, терапевтов, рентгенологов, хирургов и способствующий реализации данных задач.

#### Список литературы

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. — *Gut*, 2005, Vol. 54. — P. 710–7.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бутов М. А., Еремينا Е. Ю., Зинчук А. И., Цуканов В. В. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭ-ГРЕ»). — *Терапевтический архив*. — 2011, Vol.1. — P. 45–50.
3. Бордин Д. С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терап. архив* 2014;2: 76–81.
4. Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J., et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acid reflux in healthy subjects and patients with GORD. — *Gut*. — 2010, Vol. 59. — P. 441–451.
5. Lazebnik L. B., Bordin D. S., Drozdov V. N., Varvanina G. G., Kozhurina T. S., Tkachenko E. V., Petrakov A. V., Masharova A. A., Valitova E. R., Kim V. A. Heterogeneity of nitric oxide synthase in distal esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease. — *Gastroenterology*. — 2010. — Vol.5, Suppl.1. — P. S-558.
6. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. — *Expert Rev Respir Med*. — 2015, Vol. 9(4). — P. 383–5.
7. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. — *Chest*. — 2006 Vol. 129. — 80S-94S.
8. Niimi A. Geography and cough aetiology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2007, Vol.20. — P. 383–387.
9. Lai K, Chen R, Lin J, Huang K, Shen H, Kong L, Zhou X, Luo Z, Yang L, Wen F, Zhong N. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest*. — 2013, Vol. 143. — P. 613–620.
10. Fujimura M, Abo M, Ogawa H, Nishi K, Kibe Y, Hirose T, Nakatsumi Y, Iwasa K. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. *Respirology*. — 2005. Vol.10. — P. 201–207.
11. Kim KM, Cho YK, Bae SJ, Kim DS, Shim KN, Kim JH, Jung SW, Kim N. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Korea and associated health-care utilization: a national population-based study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. Vol.27. — P. 741–745.
12. Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20; 375(16):1544–1551.
13. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: A study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. — 2006, Vol.101. — P. 1956–63.
14. Бордин Д. С., Янова О. Б., Валитова Э. П. Методика проведения и клиническое значение импеданс-мониторинга. *Методические рекомендации М.* — 2013. — 28 с.
15. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* — 2007, Vol.25. — P. 723–32.
16. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged nonspecific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004823.
17. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, Lim K, McGarvey L, Smith J, Irwin RS. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. — 2016, Vol. 150 (6) — P. 1341–1360.
18. Parsons J. P., Mastrorade J. G. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. — 2010. — Vol. 16(1). — P. 60–3.
19. DeMeester T.R., Bonavina L., Iacono C. et al. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux. *Ann. Surg.* — 1990, Vol. 211 — P. 337–345.
20. Field S.K., Underwood M., Brant R., Cowie R. L. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest*. — 1996, Vol. 109. — P. 316–322.
21. Pasquis P, Tardif C, Nouvet G. Gastroesophageal reflux and pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983 Nov-Dec; 19(6):645–58.
22. Xiong W., Zhang QS., Zhao W. et al. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Exp Pathol.* 2016 Apr; 97(2):107–13.
23. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002, Vol. 166 — P. 1206–11.
24. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2013, Vol.19 (1) — P. 24–9.
25. Diroua P., Germaud S., Bruleydes Varannes A., Magnana F.-X. Blanc. Reflux gastro-oesophagienet pathologies respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir.* 2015 Dec; 32 (10):1034–46.
26. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947–53.
27. Hom C., Vaezi M. F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. *Drugs*. — 2013, Vol.73 (12) — P. 1281–95.
28. Brodlie M, Aseeri A, Lordan JL, Robertson AG. Bile acid aspiration in people with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2015 Dec; 46(6):1820–3.
29. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* — 2015, Vol.14 — P. 1935–49.

30. Casanova C, Baudet JS, del Valle Velasco M, Martin JM, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, et al. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* — 2004, Vol. 23(6) — P. 841–5.
31. Mokhlesi B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD. *Am. J. Respir. Med.* — 2003, Vol. 2(2) — P. 117–121.
32. Lin YH, Tsai CL, Chien LN, Chiou HY, Jeng C. Newly diagnosed gastroesophageal reflux disease increased the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease during the first year following diagnosis—a nationwide population-based cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* — 2015, Vol. 69(3) — P. 350–7.
33. Sakae TM, Pizzichini MM, Teixeira PJ, Silva RM, Trevisol DJ, Pizzichini E. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras Pneumol.* — 2013, Vol. 39(3) — P. 259–271.
34. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest.* — 2006, Vol. 130(4) — P. 1096–1101.
35. Han MK. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* — 2006, Vol. 28 — P. 884–5.
36. Patti MG, Tedesco P, Golden J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* — 2005, Vol. 9 — P. 1053–6.
37. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* — 2011, Vol. 183-P. 788–824.
38. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015; 64:373–380.
39. Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez Segura B, Patti MG. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jan; 18(1):100–4.
40. Adegunsoye A, Streck ME. Therapeutic Approach to Adult Fibrotic Lung Diseases. *Chest.* 2016 Dec; 150(6):1371–1386.
41. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1390–4.
42. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1:369–76.
43. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med.* 2015 Aug 1; 13:249–269.
44. Davis CS, Mendez BM, Flint DV et al. Pepsin concentrations are elevated in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *J Surg Res* 2013; 185: e101–8.
45. Pegna V, Mickevičius A, Tsang C. How useful is antireflux surgery in lung transplant patients with gastroesophageal reflux? *Medicina (Kaunas).* 2014; 50(6):318–22.
46. Pasquis P, Tardif C, Nouvet G. Gastroesophageal reflux and pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983 Nov-Dec; 19(6):645–58.
47. Blondeau K, Pauwels A, Dupont L, Mertens V, Proesmans M, Orel R, Brecl J, López-Alonso M, Moya M, Mallfoot A, De Wachter E, Vandenaspl Y, Hauser B, Sifrim D. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb; 50(2):161–6.
48. Höhne S, Wachter R, Merkel N, Hesse V, Finke R. Function of oesophagus and gastro-oesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Z. Gastroenterol.* 2014 Apr; 52(4):343–7.
49. Kahrilas P. J. Altmann K. W., Chang A. B. et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016 Dec; 150(6):1341–1360.
50. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar; 108(3):308–28.
51. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1091–7.
52. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, et al. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1042–8.
53. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Кожурин Т. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д. Больной с изжогой: тактика врача общей практики. Лечащий врач. — 2009, № 7. — С. 5–9.



## ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ 8-10 октября 2018 года, Москва

### Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 8 по 10 октября 2018 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей с 5 по 7 октября 2018 года будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.



Вход на научные  
заседания  
Гастронедели  
свободный

[www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)  
[www.liver.ru](http://www.liver.ru)

**Почтовый адрес для переписки и справок:** 119146, Москва, а/я 31, “ГАСТРО”.  
**Телефоны для справок:** +7 926 213-25-52.  
**Электронная почта:** [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru).  
**Адреса в интернете:** [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).

**31** мая — **1** июня  
2018 г.

Здание Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа  
ежегодной сессии для руководителей и  
сотрудников региональных  
сосудистых центров и первичных  
сосудистых отделений

X Международный конгресс

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

2018

**«СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА И СЕРДЦА.  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Официальный сайт Конгресса  
<http://www.congress-neuro.ru>

**ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА**



**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА**

ООО «ДИАЛОГ» | [dialog2008@inbox.ru](mailto:dialog2008@inbox.ru)  
[tv\\_press@inbox.ru](mailto:tv_press@inbox.ru)  
[www.expodialog.ru](http://www.expodialog.ru)



Е. Ю. Еремина



С. И. Зверева



Л. С. Козлова



Н. Т. Морозов



Е. А. Рябова



Е. С. Шенкевич

## Алкогольная болезнь печени. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии

**Е. Ю. Еремина**, д.м.н. проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>  
**С. И. Зверева**, к.м.н. доцент кафедры<sup>1</sup>, врач-гастроэнтеролог<sup>2</sup>  
**Л. С. Козлова**, к.м.н. доцент кафедры<sup>1</sup>  
**Н. Т. Морозов**, к.м.н. доцент кафедры<sup>1</sup>  
**Е. А. Рябова**, врач-терапевт<sup>3</sup>  
**Е. С. Шенкевич**, врач-терапевт<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск

<sup>2</sup> Медицинский центр «КС-клиника», г. Саранск

<sup>3</sup> ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 3», г. Саранск

### **Alcoholic liver disease. Modern possibilities pathogenetic drug therapy**

E. Yu. Eryomina, L.S. Kozlova, N.T. Morozov, S.I. Zvereva, E.A. Ryabova, E.S. Shenkevich

National Research Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev; Medical Centre 'KS-clinic'; Republican Clinical Hospital No. 3; Saransk, Russia

#### Резюме

**В статье представлены современные данные о механизмах развития, основных клинических формах алкогольной болезни печени и их лечении. Отмечены причины прогрессирования и основные факторы риска развития заболевания.**

**Ключевые слова:** *алкогольный стеатоз, гепатит, цирроз, патогенез, клиника, диагностика, лечение, ремаксол.*

#### Summary

**The article represents contemporary data on the illness development mechanisms, the main disease manifestation forms and the treatment methods of the alcoholic liver disease. It also covers the disease progression reasons and the main risk factors.**

**Key words:** *alcoholic steatosis, hepatitis, cirrhosis, pathogeny, clinical picture, diagnostics, treatment, remaxol.*

Патология печени, вызванная злоупотреблением алкоголя и трактуемая как алкогольная болезнь печени (АБП), является основной причиной смертности в группе болезней органов пищеварения. Клинико-морфологическими формами (стадиями) АБП являются алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит и алкогольный цирроз печени [1].

Отрицательное влияние алкоголя на печень чрезвычайно многообразно и обусловлено прямым токсическим эффектом этанола, а также воздействием продуктов его метаболизма. Этанол и его метаболиты способны разрушать матрикс клеточных мембран гепатоцитов и структуру митохондрий, генерирующих энергию и формирующих энергетические ресурсы гепатоцитов, необходимые для поддержания полноценного функционирования клеток. Существенным фактором патогенеза АБП является оксидативный стресс. Прямое повреждающее цитотоксическое действие ацетальдегида сопровождается продукцией

супероксида и усилением процессов перекисного окисления липидов, что вызывает разрушение клеточных мембран, а также истощение запасов глутатиона. Ацетальдегид образует химическую связь с антиоксидантами, лишая гепатоциты их противоокислительных свойств. Гипоксия, являющаяся следствием нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования и дефицита образования АТФ, приводит к появлению избытка высокоактивных форм и соединений кислорода с развитием свободнорадикального окисления [2].

*Алкоголь может изменять содержание белка в митохондриях, что дополнительно способствует нарушению функционирования дыхательной цепи и образования АТФ [3]. В этих условиях гепатоциты утрачивают способность адекватно метаболизировать жиры, что приводит к увеличению свободных жирных кислот, триглицеридов, развитию стеатоза и функциональных нарушений печени.* Накопление в гепатоцитах жирных

кислот и кетоновых тел способствует повышению активности цитохрома (СУР2Е 1), который, в свою очередь, приводит к увеличению образования ацетальдегида и свободных радикалов. Индукция цитохрома в клетках Купфера активизирует высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкина-1 и -6). Повреждение тканей цитокинами в сочетании с усилением синтеза проколлагена I типа и фибронектина под действием ацетальдегида стимулирует процессы фиброгенеза [4, 5]. **Ацетальдегид тормозит окислительное дезаминирование аминокислот и ингибирует синтез альбумина в печени, а также нарушает метаболизм кофакторов ферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина E.**

В прогрессировании АБП, наблюдаемом даже после прекращения приема алкоголя, участвуют аутоиммунные реакции, запускаемые ацетальдегидбелковыми комплексами. Патогенетически значимым является также нарушение системы клеточного иммунитета, характеризующееся сенсбилизацией Т-клеток ацетальдегидом и повышенной продукцией цитотоксических лимфоцитов.

Известно, что абсолютного соответствия между количеством употребляемого алкоголя и тяжестью проявлений АБП не существует [6]. Темп прогрессирования АБП до цирроза печени зависит от множества факторов: генетических особенностей, пола, возраста, этнической принадлежности пациента, исходного состояния печени и ряда других факторов. Что касается доз алкоголя, с большой вероятностью вызывающих АБП, то к ним относят многолетнее ежедневное употребление 40–60 г этанола для мужчин и 20 г для женщин. При этом гепатотоксический эффект алкоголя определяется не видом напитка, а количеством в нем этанола (10 г этанола эквивалентны 25 мл водки, 100 мл вина и 200 мл пива). Степень опасности различных доз этанола приведена в табл. 1.

Восприимчивость к АБП детерминирована генетическим полиморфизмом ферментных систем, участвующих в метаболизме этанола [7, 8]. Считается, что активность желудочной алкогольдегидрогеназы, ограничивающей

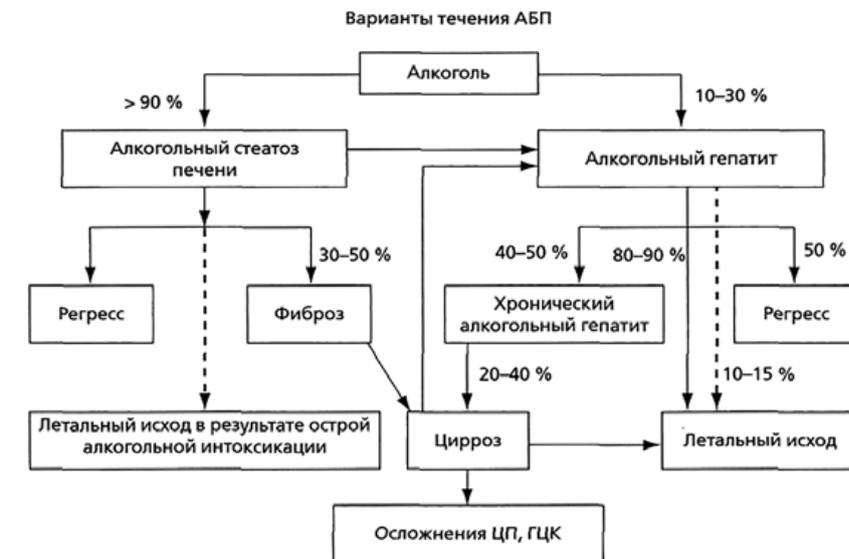


Рисунок 1. Эволюция алкогольной болезни печени (Kuntz E., Kuntz H. D., 2002).

попадание этанола в печень через портальную систему, у женщин значительно ниже, чем у мужчин, что объясняет их более высокую чувствительность к токсическому влиянию этанола, более быстрое и тяжелое повреждение печени даже при сравнительно меньших дозах потребляемого алкоголя. Дефицит алкогольдегидрогеназы обнаруживается и у значительной части населения азиатского континента, что объясняет плохую переносимость ими этанола. **Скорость прогрессирования АБП может изменяться под влиянием некоторых лекарственных препаратов, метаболизирующихся в печени или снижающих активность желудочной алкогольдегидрогеназы. Быстрое развитие АБП характерно для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также инфицированных гепатотропными вирусами [9–12].**

Таблица 1  
Степень гепатотоксичности 96% этанола/водки (мл) для мужчин (у женщин дозы составляют 2/3 от мужских).

Степень опасности	Ежедневное количество алкоголя
Малоопасная доза	40–60 / 100–150
Опасная доза	80–160 / 200–400
Очень опасная доза	Более 160 / 400

Клинические формы АБП (стеатоз, гепатит, цирроз печени) могут встречаться как изолированно, так и в сочетании друг с другом (рис. 1).

Наиболее распространенной формой АБП является алкогольный стеатоз печени, встречающийся у 50–90% больных, систематически злоупотребляющих алкоголем. Он может формироваться за короткий период (около 3–4 недель), подвергаться регрессу в течение нескольких недель или месяцев либо трансформироваться в гепатит, фиброз и алкогольный цирроз печени (в 30–50% случаев). Характеризуется диффузным внутри- и внеклеточным отложением жировых капель. Клиника неспецифична (слабость, утомляемость, снижение аппетита, тяжесть в правом подреберье и эпигастрии, диспепсии) и в ряде случаев отсутствует. У 10–30% больных удается обнаружить умеренную гепатомегалию. Возможно умеренное транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, конъюгированного билирубина и липидов. При ультразвуковом исследовании наблюдается характерная для стеатоза картина гиперэхогенной «яркой печени» с ослаблением визуализации сосудистого рисунка.

Алкогольный гепатит (АГ) характеризуется баллонной дистрофией гепатоцитов, очаговыми некрозами, нейтрофильной инфильтрацией портальной стромы, периваскулярным фиброзом, стеатозом, отложениями алкогольного гиалина в цитоплазме гепатоцитов. На поздней стадии заболевания присоединяется лимфо-

цитарная инфильтрация портальных трактов и паренхимы [13]. Клиника АГ широко варьирует от бессимптомной гепатомегалии до печеночной недостаточности.

В отечественной литературе принято выделять острую и хроническую формы АГ. Острый АГ характеризуется токсическим некрозом печени и ее прогрессирующим дегенеративно-воспалительным поражением. Может развиваться на любой стадии АБП. Наиболее тяжелое течение отмечается после длительного употребления алкоголя или на фоне уже сформировавшегося цирроза печени и характеризуется острым токсическим некрозом печени и полиорганным поражением [14]. Развитие острого АГ у пациента со сформировавшимся циррозом печени приводит к декомпенсации цирроза, развитию или прогрессированию его осложнений. В зависимости от преобладающей клинической симптоматики выделяют желтушный, холестатический, бессимптомный и фульминантный варианты острого АГ.

Латентный вариант АГ не дает четливой клиники и диагностируется на основании увеличения активности сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза у больного, злоупотребляющего алкоголем. Особенно неблагоприятное течение отмечается при холестатическом варианте АГ, который характеризуется выраженной желтухой, кожным зудом, лихорадкой, снижением массы тела, обесцвечиванием кала, потемнением мочи, а также биохимическими признаками холестаза. Прогностически неблагоприятными признаками при данном варианте считаются развитие печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома и удлинение протромбинового времени. Субъективная картина при желтушной форме АГ неспецифична (тошнота, анорексия, рвота, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, диарея). У половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, достигающая фебрильных цифр. Кожный зуд не характерен. Больные могут быть возбуждены или заторможены, отмечается нарушение сна, поведения, тремор рук, век, языка, полинейропатия и другие признаки длительного потребления алкоголя. Часто регистрируются

сопутствующие инфекции. Возможно развитие перитонита, септицемии и абсцесса легких. **Фульминантная форма АГ, основу которой представляет острый массивный некроз гепатоцитов, развивается у 10–15% больных АБП и проявляется нарастающей желтухой, анорексией, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, появлением геморрагического и отечно-асцитического синдромов, энцефалопатии, почечной недостаточности вследствие гепаторенального синдрома I типа или острого канальцевого некроза, инфекционных осложнений, отека мозга и печеночной комы.**

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL, 2012) термин «острый алкогольный гепатит» не используется. Он расценивается как обострение АБП, имеющей хроническое течение [15]. Исходя из этого, для определения лечебной тактики выделяют лишь две формы алкогольного гепатита — тяжелую и нетяжелую. Тяжелый АГ характеризуется высоким риском ранней летальности (в течение 1–2 месяцев после обострения) и требует более активной терапевтической тактики. Существуют несколько критериев, позволяющих оценить тяжесть АГ и прогноз [16].

Индекс Мэддрей (Modified Maddrey's Discriminant Function, MDF),  $MDF > 32$  (при  $MDF > 32$  28-дневная смертность составляет 50%).

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease — модель конечной стадии заболевания печени),  $MELD > 18$ . Повышение индекса MELD на два балла и более за первую неделю — предиктор летальности в данной госпитализации.

Шкала алкогольного гепатита Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score),  $GAHS > 9$  (жизненный прогноз неблагоприятный).

Шкала ABIC (Age, Bilirubin, INR [MHO], Creatinin),  $ABIC > 9,0$ .

Основными показателями, лежащими в основе данных критериев, являются содержание билирубина, альбумина, протромбина, креатинина, мочевины, лейкоцитов, МНО и возраст больного (табл. 2). Наличие печеночной энцефалопатии считается самостоятельным фактором тяжелого течения АГ.

В развитии алкогольного цирроза печени (АЦП) важным патогенетическим фактором наряду с воспалительно-некротическими изменениями является периделлюлярный и перисинусоидальный фиброз. Формирование узлов происходит относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. Характерны гемосидероз печени, раннее развитие портальной гипертензии со спленомегалией, асцитом и варикозным расширением вен пищевода. Клиническая симптоматика АЦП вариабельна и зависит от степени нарушения функций печени, выраженности внутривеночного холестаза, портальной гипертензии, активности и стадии цирроза. В начальной стадии больных беспокоят метеоризм, чувство тяжести в верхней половине живота, астенизация, потеря массы тела, общая слабость, анорексия, желтуха. **Для развернутой стадии характерен habitus polatoris — расширение сосудистой сети на коже носа и склер, увеличение околушных желез, атрофия мышц плечевого пояса, множественные сосудистые звездочки большого размера, располагающиеся полями, гинекомастия, контрактура Дююитрена, атрофия яичек, выраженная гепатомегалия.** Возможны повышение температуры тела, ознобы, носовые и пищеводно-желудочные кровотечения, снижение диуреза, анемия. Кровотечение резко ухудшает течение алкогольного цирроза печени. Часто именно после кровотечения развивается асцит, прогрессирует печеночная недостаточность и энцефалопатия. Гепаталгия для алкогольного цирроза печени не характерна. Ее появление может быть обусловлено присоединением острого АГ, билиарной патологией или панкреатитом. Стойкий болевой синдром требует исключения цирроза — рака.

Лабораторными маркерами АБП являются макроцитарная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, трансаминаз (преимущественно аспарагиновой, АСТ/АЛТ 1,5–2), концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, содержания иммуноглобулина А. Специфичными признаками хронического употребления алкоголя являются выявление безулеводистого трансферрина (десиалотрансферрина), ацеталь-

Таблица 2

Прогностические шкалы и индексы, используемые для оценки степени тяжести алкогольного гепатита и высокого риска ранней смертности

Шкала	Билирубин	ПВ / МНО	Креатинин/мочевина	Лейкоциты	Возраст	Альбумин	Изменение билирубина с 0-го по 7-й день
Maddrey	+	+	-	-	-	-	-
MELD	+	+	+	-	-	-	-
GAHS	+	+	+	+	+	-	-
ABIC	+	+	+	-	+	+	-
Lille	+	+	+	-	+	+	+

дегидромодифицированного гемоглобина, а также этилглюкуронида в биологических субстратах. Менее специфичны гипер- $\gamma$ -глобулинемия, гипербилирубинемия, увеличение щелочной фосфатазы, признаки нарушения синтетической функции печени в виде удлинения протромбинового времени и гипоальбуминемии. При декомпенсации цирроза, развитии отечно-асцитического синдрома выявляют электролитные нарушения, гипокалиемический алкалоз, у 33% больных — метаболический алкалоз, гипонатриемия, гипераммониемия. При УЗИ печени выявляют гепатоспленомегалию, характерные для цирроза изменения эхо-структуры печени, расширение воротной и селезеночной вен, асцит; при ЭГДС — расширение вен пищевода и желудка.

Лечение больных АБП должно быть комплексным, включающим в себя исключение алкоголя, диету и медикаментозную терапию [17].

Отказ от приема алкоголя является обязательным условием лечения больных АБП, но только на стадии алкогольного стеатоза его выполнение может приводить к регрессу патологических изменений в печени. Тем не менее всем пациентам с АБП, даже на стадии цирроза печени, необходимо рекомендовать отказ от употребления алкоголя. Прекращение токсического влияния на печень положительно сказывается на репаративных процессах в органе, улучшая показатели выживаемости даже при циррозе печени.

К сожалению, только 24% больных АБП способны полностью отказаться от алкоголя, а 81% неспособны к воздержанию от алкоголя более года, поэтому вместо подхода, предполагающего полное воздержание от алкоголя, активно внедряется концепция уменьшения его потребления как цели

терапевтического воздействия. Однако при тяжелых формах поражения печени речь может идти только о полном отказе от алкоголя [15, 18].

Обязательным условием лечения больных АБП является полноценная, калорийная (более 2000 ккал в сутки) диета, богатая белками (1,0–1,5 г на кг массы тела при отсутствии печеночной энцефалопатии), с повышенным содержанием витаминов группы В, Е, фолиевой и липоевой кислот и микроэлементов (цинка, магния, селена). Для пациентов с острой энцефалопатией количество белка ограничивается до 20 г в день до улучшения состояния с постепенным его увеличением в пищевом рационе как минимум до 0,5 г/кг в день. Для больных, находящихся в коме, отказывающихся есть или продолжающих употреблять алкоголь до развития комы, белки на некоторое время полностью исключаются, применяется нутритивная поддержка (энтеральное зондовое, парентеральное или смешанное питание).

**Медикаментозная терапия АБП имеет целью ингибировать воспаление в ткани печени, уменьшить активность процессов перекисного окисления липидов и эндотоксемию, улучшить функциональное состояние печени и регенерацию гепатоцитов, подавить аутоиммунные и иммунопатологические реакции, предотвратить или замедлить формирование фиброза и цирроза печени.** В соответствии с современными рекомендациями [15], медикаментозная терапия АБП включает в себя использование глюкокортикостероидов (при тяжелом алкогольном гепатите, энцефалопатии), пентоксифиллина для снижения риска гепаторенального синдрома, препаратов-гепатопротекторов (метадоксил, адеметионин, УДХК, силимарин, эссенциальные фосфолипиды и др.), ви-

таминов (А, Е, К, тиамин, пиридоксин, никотиновой кислоты, кобаламина, фолиевой, липоевой, аскорбиновой кислоты), микроэлементов (калия, магния, цинка, селена) и антиоксидантов.

По индивидуальным показаниям применяются методы коррекции трофологического статуса, кардиальной дисфункции, белковых и электролитных нарушений, неврологических расстройств и изменений в психоэмоциональной сфере (чаще в рамках абстинентного синдрома), а также лечение сопутствующей патологии (панкреатит, гастропатии и др.) и осложнений (гипоаммониемические, антибактериальные средства и др.).

Глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 32 мг в сутки или преднизолон 40 мг в сутки *per os*) являются препаратами выбора для лечения больных с тяжелым АГ (MDF > 32, MELD > 18, GAHS > 9, ABIC > 9,0) и при отсутствии противопоказаний. При высокой активности цитолиза, выраженной гипербилирубинемии и энцефалопатии лечение начинается с внутривенного введения преднизолона в течение трех дней с последующим переходом на пероральный прием преднизолона 30–40 мг на 1–2 недели с постепенным снижением дозы в течение месяца до полной отмены. Эффективность терапии оценивается через неделю после начала их приема с помощью индекса Lille. Показатель Lille выше 0,45 после семи дней лечения преднизолоном говорит о плохом ответе, требует применения альтернативных методов терапии и (или) методов экстракорпоральной детоксикации (альбуминовый диализ, МАРС (молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система) или решения вопроса о трансплантации печени [19]. В процессе стероидной терапии необходим мониторинг ин-

фекционных осложнений (спонтанного бактериального перитонита, пневмонии, уроинфекции). Следует учитывать, что лейкоцитоз и повышение температуры при АГ могут быть не только маркерами бактериальной инфекции, но и показателями высокой активности гепатита. При тяжелом течении АГ даже в отсутствии инфекции антибактериальная терапия может быть назначена с профилактической целью. Препаратами выбора являются цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны парентерально. В качестве дополнительного антибактериального средства для деконтаминации кишечника используется рифаксимин. Тяжелое течение АГ сопровождается развитием энцефалопатии, коррекция которой осуществляется путем применения лактулозы (30–120 мл в сутки *per os* и [или] *per rectum*) и орнитина-аспартата (20–40 г в сутки внутривенно капельно) до купирования основных проявлений этого осложнения.

Перед назначением глюкокортикостероида во избежание осложнений медикаментозной терапии рекомендуется проведение УЗИ ОБП для исключения других причин желтухи, скрининг на HBV, HCV и ВИЧ, скрининг почечной недостаточности и раннее лечение гепаторенального синдрома, контроль гипергликемии, скрининг системных бактериальных инфекций, исследование крови, мочи, асцитической жидкости. Проведение данных исследований позволит сделать аргументированный выбор между преднизолоном и пентоксифиллином.

При неэффективности преднизолона (индекс Lille выше 0,45; отсутствие значимого снижения общего билирубина) или наличии противопоказаний к их применению используется пентоксифиллин, являющийся ингибитором TNF- $\alpha$  (1200 мг в сутки *per os* в течение четырех недель). Его применение способствует снижению показателя смертности больных за счет противовоспалительного действия и уменьшения риска гепаторенального синдрома [7, 19]. У пациентов с сепсисом пентоксифиллин может рассматриваться в качестве терапии первой линии. Комбинация пентоксифиллина и глюкокортикостероида не способствует увеличению выживаемости больных АГ [20].

***Патогенетически направленная медикаментозная терапия АБП должна способствовать нормализации метаболизма гепатоцитов при алкогольном стеатозе, а при АГ — ограничению токсического поражения печеночных структур, внутрипеченочного холестаза, иммуновоспалительной реакции печени, восстановлению целостности клеточных мембран, снижению активности процессов перекисного окисления липидов и регенерации гепатоцитов.*** Лечение должно быть также направлено на сдерживание фибротических процессов в печени.

Широкий арсенал медикаментозной терапии АБП включает в себя использование препаратов, применяемых для лечения абстиненции, алкогольной зависимости, психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, сердечно-сосудистых, антибактериальных и других препаратов, многие из которых обладают гепатотоксичностью. Поэтому принципиально важным для лечения пациента с АБП является назначение гепатопротекторной терапии, которая должна производиться с учетом преобладающих патогенетических механизмов поражения печени, особенностей клинической симптоматики, на основе доказанных позитивных эффектов препаратов и их возможных побочных реакций. Факторами, влияющими на выбор гепатопротектора при АБП, являются наличие холестаза, выраженность цитолиза, наличие аутоиммунных реакций и сопутствующих заболеваний. Так, например, эссенциальные фосфолипиды могут использоваться для лечения неактивных (малоактивных) форм АБП (стеатоза, нетяжелого АГ) и при отсутствии у больных признаков холестаза. Их применение основано на свойствах восстанавливать метаболизм гепатоцитов за счет нормализации структурно-функциональной целостности их мембран, а также активации мембранных ферментов, увеличивающих детоксикационный и экскреторный потенциал гепатоцитов.

Широким спектром действия на разнообразные патогенетические механизмы формирования АБП обладает урсодезоксихолевая кислота (УДХК), применяемая при всех вари-

антах АБП, за исключением декомпенсированного цирроза печени. К доказанным эффектам УДХК (степень доказательности А–В) относятся цитопротективный, антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, литолитический, гипохолестеринемический и антиоксидантный, а также способность регуляции апоптоза. Накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий об эффективности УДХК в лечении и профилактике прогрессирования АБП [21].

Сочетание гепатопротекторных, антидепрессивных, антиоксидантных, антихолестатических и нейропротективных свойств адеметионина определяет применение препарата при всех формах АБП. Основным эффектом адеметионина заключается в повышении синтеза глутатиона, при достаточном количестве которого гепатоцит наименее подвержен токсическому действию этанола и его метаболитов.

Комплексное патогенетическое действие при всех формах (стадиях) АБП оказывает отечественный препарат Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»), сочетающий в себе свойства сбалансированного полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства [22]. Клинико-фармакологические эффекты Ремаксола обусловлены его основными компонентами — янтарной кислотой, инозином, никотинамидом и метионином.

В условиях тканевой гипоксии печени, патофизиологическим субстратом которой при АБП является митохондриальная дисфункция, использование янтарной кислоты, являющейся активатором сукцинатоксидазного звена дыхательной цепи, патогенетически обосновано [23]. ***Хорошо известны способность янтарной кислоты обеспечивать клетки энергией и утилизировать кислород посредством стимуляции «клеточного дыхания», ее антитоксическое, ноотропное и иммуномодулирующее действие*** [22]. Антигипоксический эффект янтарной кислоты, опосредованный поддержанием активности сукцинатоксидазного звена окисления, а также ее антиоксидантные свойства, реализуемые через сохранение пула восстановленного глутатиона, проявляются не только в печени, но и в других органах, страдающих от токсического влияния алкоголя и его

метаболизмов — в почках (на уровне эпителия проксимальных канальцев и клеток юкстагломерулярного аппарата), селезенке, сосудах, головном мозге (клетки глии) и поджелудочной железе [24–26]. В этой связи действие сукцината в определенной степени является гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата) [27].

**Никотинамид участвует в метаболизме жиров, протеинов, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании и гликогенолизе. Он представляет собой важный компонент кодегидрогеназы I (НАД) и II (НАДФ), участвующих в окислительно-восстановительных процессах клетки, активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит синергичный процесс активации синтетических процессов в гепатоцитах и поддержания их энергетического обеспечения.**

Входящий в состав Ремаксолола метионин под влиянием метионинаденозилтрансферазы превращается в S-аденозилметионин (SAM), который в дальнейшем включается в цепочку синтеза холина, лецитина и других фосфолипидов, а также участвует в реализации липотропного эффекта. Экспериментальные данные показали, что под влиянием препарата происходит увеличение эндогенного SAM в гепатоцитах. Так, в эксперименте пятидневное внутривенное введение Ремаксолола в дозе 25,0 мл/кг массы тела способствовало активации синтеза эндогенного адеметионина в ткани печени как у здоровых крыс, так и у животных с поражением печени. Причем при патологии печени данный эффект был выражен в большей степени. Обнаруженный эффект расценен в качестве доказательства гепатотропного действия препарата [28, 29]. Кроме синтеза SAM, являясь незаменимой аминокислотой, метионин участвует в синтезе адреналина, белков, реакциях переметилирования, деминирования и декарбоксилирования, в обмене серосодержащих аминокислот, адреналина, креатинина, цианкобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислот, гормонов и ферментов. Обладает детоксицирующим эффектом, оказывает метаболическое, гепатопротекторное действия.

**За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Способность инозина подавлять активность ксантин-оксидазы приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода.**

С учетом множественности алкогольассоциированных поражений, принципиально важным является использование средств, оказывающих комплексное патогенетическое воздействие не только на пораженную печень, но и на другие органы. Комплексным антигипоксическим, метаболическим и антиаритмическим действием обладает и инозин (рибоксин), входящий в состав Ремаксолола и являющийся предшественником синтеза пуриновых нуклеотидов: аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата. Инозин улучшает метаболизм миокарда и его энергетический баланс, улучшает коронарное кровообращение, увеличивает силу сокращений сердца и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле, в результате чего возрастает ударный объем крови. Все эти положительные эффекты опосредованы способностью инозина активировать процессы обмена в условиях гипоксии. Инозин стимулирует метаболизм пировиноградной кислоты для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, способствует активированию ксантиндегидрогеназы, стимулирует синтез нуклеотидов, активность ряда ферментов цикла Кребса, принимает участие в обмене глюкозы.

Немаловажным для лечения пациентов с АБП представляется объем-зависимое детоксицирующее действие инфузионного полиионного раствора Ремаксолола в условиях алкоголь-ассоциированной патологии, сопровождающейся эндотоксемией.

Клиническая эффективность, переносимость и безопасность Ремаксолола оценены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [30–32]. Установлено, что применение Ремаксолола, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим и антиоксидантным

действиями, способствует уменьшению клинических проявлений АБП, выраженности цитолитического и холестатического синдромов, активности процессов липопероксидации [30–32]. **Под влиянием Ремаксолола активизируются ферменты антиоксидантной защиты, процессы перехода анаэробных процессов в аэробные, синтез макроэргов, энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышается устойчивость мембран к перекисному окислению липидов. Важным свойством является способность препарата снижать уровень билирубина и улучшать его выведение с желчью** [33].

Эффект Ремаксолола проявляется на всех стадиях развития АБП, в том числе при декомпенсированном циррозе печени алкогольного генеза [34]. В исследовании И. Е. Гридчик и соавт. (2015) установлено, что включение Ремаксолола в схемы терапии таких больных приводит к уменьшению выраженности печеночной недостаточности (переход из класса С в В по шкале Child-Pugh), системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) с достоверным снижением показателя в два раза [34]. Продемонстрирована клиническая эффективность препарата в терапии острого отравления этанолом на фоне АБП [35]. Установлено, что включение Ремаксолола в стандартную схему лечения острого отравления этанолом приводит к более выраженному улучшению клинического течения заболевания, снижению вероятности развития алкогольного делирия и нозокомиальной пневмонии и, как следствие, сокращению сроков стационарного лечения и нормализации биохимических показателей [35].

В другом исследовании [33] продемонстрирована способность Ремаксолола улучшать клинические исходы острых отравлений алкоголем вследствие длительного злоупотребления («запоев»), что проявлялось в снижении частоты и длительности алкогольного делирия с 61,1 до 27,3 %, снижении частоты вторичных легочных осложнений с 44,4 до 18,2 %, сокращении длительности пребывания больных в отделении реанимации с  $12,7 \pm 1,9$  до  $8,1 \pm 1,2$  суток и сроков лечения с  $14,90 \pm 2,29$  до  $10,6 \pm 0,6$  суток.

В работе М. А. Винниковой и соавт. (2016) отмечен положительный эффект от включения Ремаксол в комплексную терапию пациентов с алкогольной зависимостью и клиническими признаками алкогольного абстинентного синдрома в стационарных условиях, который состоял в более быстром купировании астенического синдрома, редукции таких явлений, как напряженность, дисфория, головная боль и нарушение координаторных проб. У пациентов, получавших Ремаксол, выявлена тенденция к более быстрой редукции аффективного ( $p=0,08$ ) и поведенческого ( $p=0,09$ ) компонентов синдрома патологического влечения к алкоголю. Гепатопротективные и детоксикационные свойства препарата нашли подтверждение в достоверно значимом снижении показателей сывороточных трансаминаз. Выявлена положительная динамика показателей липидного обмена к седьмому дню лечения и нормализующее действие на процессы тканевого дыхания. Нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, отмечено не было [36].

Эффективность Ремаксол продемонстрирована не только при АБП, но и при другой патологии — неалкогольной жировой болезни печени, вирусных (дополнительно к этиотропной терапии), лекарственных гепатитах, у больных в периоперационном периоде, при кардиологических заболеваниях [37–45]. Значительное число работ посвящены метаболическим эффектам Ремаксол, в частности, коррекции нарушений липидного и углеводного обмена, а также многокаскадной коррекции факторов риска органических поражений при метаболическом синдроме (кардио-, гепато- и нефропротекции) [46, 47]. Установлено, что инфузионная терапия Ремаксолом приводила к выраженному регулируемому липидный состав крови эффекту, способствуя снижению уровня основных атерогенных липидов (общего холестерина, триглицеридов), а также улучшению функционального состояния печени, азотовыделительной и фильтрационной функции почек у больных с диабетической нефропатией IV стадии на фоне МС [46].

Включение Ремаксол в схему терапии больных с НАЖБП на стадии стеатогепатита повышало эффектив-

ность лечения, что выражалось в более быстром купировании проявлений астеновегетативного и диспепсического синдромов и уменьшении выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестатического синдромов [48].

**Эффективность Ремаксол как инфузионного гепатотропного препарата продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, охватившем семь клинических баз и 494 пациента** [49]. Установлено, что включение Ремаксол в терапию больных хроническими гепатитами В и С в стадии обострения / активации процесса улучшает общее состояние больных, снижая в 1,7 раза частоту регистрации клинических симптомов заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо на фоне базовой терапии. Ремаксол значимо снижал уровень общего билирубина и его фракций, а также сывороточных трансаминаз по сравнению с плацебо и базовой терапией. Антиоксидантное действие препарата проявлялось активацией ферментов дыхательной цепи на фоне увеличения синтеза и потребления АТФ. Выявлен антихолестатический эффект Ремаксол по уровню и кратности снижения концентрации  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы по сравнению с пациентами контрольной группы [49].

Положительные свойства Ремаксол отмечены также при комплексном лечении больных циррозом печени вирусной этиологии. Они выражались в редукции основных клинических синдромов (астеновегетативного, диспепсического, холестатического), в улучшении функционального состояния печени, ее белково-синтетической функции, уменьшении выраженности печеночной энцефалопатии, а также в протекторном эффекте по отношению к лейкоцитам, лимфоцитам и тромбоцитам [46]. Аналогичные данные получены при лечении пациентов циррозом печени и другой этиологии (алкогольной, токсической, аутоиммунной, метаболической) [39, 50].

Мета-анализ опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований Ремаксол при различных заболеваниях, сопряжен-

ных с поражениями печени (хронические гепатиты В и С, проявления АБП, тяжелое отравление этанолом, лекарственные поражения печени, псориаз, полихимиотерапия опухолей и др.), включающий информацию по 2250 пациентам, позволил сделать вывод о том, что инфузионный гепатопротектор Ремаксол на основе янтарной кислоты обладает статистически и клинически значимой высокой терапевтической эффективностью при фармакологической коррекции патологии печени различного генеза [45].

**Таким образом, учитывая имеющийся опыт применения и данные проведенных клинических исследований, Ремаксол, являющийся инфузионным гепатотропным препаратом, рекомендуется к применению в качестве инициальной терапии в схемах лечения пациентов с АБП, а также при других острых и хронических заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением ее функций, в том числе в комплексной терапии циррозов печени различной этиологии.** Длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от выраженности поражения печени и составляет от 3 до 12 дней, доза — от 400 до 800 мл в сутки. Важно соблюдать скорость введения 40–60 капель (2–3 мл) в минуту, этим обеспечивается как минимизация возможных побочных явлений, так и оптимальное дозированное поступление препарата в организм пациента. Ограничениями к применению препарата являются индивидуальная непереносимость его компонентов, беременность, период лактации и детский возраст. Осторожность требуется у больных с нефролитиазом, подагрой и гиперурикемией.

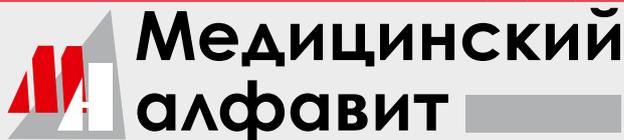
#### Список литературы

1. Abittan C., Lieber C. Alcoholic liver disease. Clin. Perspect. in Gastroenterol. 1999;2:57–63.
2. Оковитый С. В., Радько С. В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор Ру. Гастроэнтерология. 2015;12(113):30–33.
3. Cunningham C. C., Van Horn C. G. Energy availability and alcohol — related liver pathology. Alcohol Research & Health. 2003;27(4):291–301.
4. Weib J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease-epidemiology, clinical course, investigation and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:447–52.

5. Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, Emmanuel A. Tsochatzis. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
6. Буеверов А. О., Павлов А. И., Ивашкин В. Т. Алкогольная болезнь печени: возможно ли улучшение прогноза? Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2011;2:3–10.
7. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637–1648.
8. Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Sem Liver Dis*. 1993;13:26–38.
9. Kono H., Rusyn I., Yin M. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest*. 2000;106:867.
10. Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. *Gastroenterology*. 2005;128:232–234.
11. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A. J. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307–328.
12. Абдурахманов Д. Т. Алкогольный гепатит. *Клиническая гепатология*. 2008;4(2):3–10.
13. Майер К.-П. Гепатиты и последствия гепатита. М., Гэотар. 2004. 720 с.
14. Еремина Е. Ю. Алкогольная болезнь печени. *Дневник казанской медицинской школы*. 2016;1(11):43–46.
15. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(2):399–420.
16. Srikrueja W., Kyulo N.L., Runyon B.A., Hu K.Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(5):700–706.
17. Achord J.L. Review and treatment of alcoholic hepatitis: a metaanalysis adjusting for confounding variables. *Gut*. 1995;37:1138.
18. Miller W.R., Walters S.T., Bennett M.E. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol*. 2001;62:211–2.0
19. Rambaldi A., Saconato H.H., Christensen E. et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis — a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008; 27(12):1167–1178.
20. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A. J. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307–328.
21. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
22. Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I.A. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1991;3:65–36.
23. Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол. Механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016; 2(28):16–21 ю
24. Оковитый С. В., Смирнов А. В. Антигипоксанты. *Экспер. и клин. фармакол*. 2001; 3: 76–80.
25. Begriche K., Massart J., Robin M. A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58(4):1497–1507.
26. Tonack S., Tang C., Offermanns S. Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease. *Amer. J. Physiol*. 2012;304(4):501–513.
27. Оковитый С. В., Радько С. В., Шустов Е. Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фарм. журн*. 2015;9:24–28.
28. Chen T.T., Maevsky E.I., Uchitel M.L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. *Frontiers in Endocrinol*. 2015;6:1–11
29. Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации в эксперименте. *Хирургия*. 2011;1:56–60.
30. Суханов Д. С., Оковитый С. В., Яблонский П. К. и др. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012;5–6:41–52.
31. Ильченко Л. Ю., Осканова Р. С., Федоров И. Г. Возможности применения препарата Ремаксол при гепатотоксических поражениях. *Терапия*. 2015;2:72–78.
32. Мазина Н. К., Мазин П. В., Суханов Д. С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Тер. архив*. 2013;1:56–61.
33. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Заплутанов В. А., Смагина А. Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клин. мед*. 2012;90(9):69–74.
34. Шилов В. В., Васильев С. А., Шикалова И. А., Батоцыренов Б. В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления алкоголем. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(18): 3–6
35. Гридчик И. Е., Курдяков А. В., Матвеев А. И. Опыт применения гепатопротектора Ремаксол в лечении цирроза печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(12):11–14.
36. Ливанов Г. А., Шикалова И. А., Лодягин А. Н. и др. Особенности фармакологической коррекции алкогольной жировой дистрофии печени у больных с острыми отравлениями этанолом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;129(5).
37. Винникова М. А., Уткин С. И., Ненастьева А. Ю., Захаров М. В. Эффективность включения ремаксола в терапию алкогольного абстинентного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;1.
38. Стельмах В. В., Козлов В. К. Новая стратегия терапии. *Метаболическая коррекция при дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени*. *Поликлиника*. 2014;5.
39. Стельмах В. В., Козлов В. К., Радченко В. Г., Некрасова А. С. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений. *Клин мед* 2012;7:35–41.
40. Стельмах В. В., Козлов В. К. Эффективность инфузионного гепатопротектора ремаксола в патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени на цирротической стадии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4).
41. Власов А. П., Шейранов Н. С., Рубцов О. Ю. и др. Коррекция функциональных расстройств печени в раннем послеоперационном периоде у пациентов после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(9):52–57.
42. Кит О. И., Туманян С. В., Орос О. В. и др. Коррекция энергодифицитных состояний как возможность адаптации больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны в периоперационный период. *Анестезиология и реаниматология*. 2016;61(3).
43. Женило В. М., Авсарагова А. З., Астахова З. Т. Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(3):13–17.
44. Восканян С. Э., Найденов Е. В., Артемьев А. И. др. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. *Хирургия*. 2016;9.
45. Мазина Н. К., Мазин П. В. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата ремаксола при патологии печени разного генеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(11–12):3–9.
46. Стельмах В. В., Козлов В. К., Иванова В. Ф., Самусенко И. А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксола в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2015;8:67–72.
47. Стельмах В. В., Козлов В. К. Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):71–76.
48. Дударенко С. В., Коваленко А. Л., Прокопенко С. М., Белогурова Е. В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;130(6).
49. Семисёрин В. А., Каракозов А. Г., Малькута М. А. и др. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. *Терапевтический архив*. 2016;2.
50. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени. *Клин медицина*. 2010;1:1–4.



## 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	<b>ООО «Альфмед»</b> (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	<b>ООО «Альфмед»</b> (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2018 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	
Кассир	

### Как подписаться

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

# Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии  
при поражениях печени  
различного генеза

- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
  - митохондриальную дисфункцию
  - повреждение клеточных мембран
  - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона

включен в перечень  
**ЖНВЛП**



ПРОИЗВЕДЕНО  
ПО GMP



Инфузионный гепатотропный препарат

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

www.polysan.ru

РЕКАМА, Per. № АСР-009341/09 от 21.08.2017



# РАБЕПРАЗОЛ-СЗ



## Лечение язвы, гастрита и изжоги

10 мг 28 капсул 20 мг 14, 28 капсул



Ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность Рабепразола-СЗ<sup>1</sup>



Применяется у пожилых пациентов и детей с 12 лет при ГЭРБ или рефлюкс-эзофагите<sup>1</sup>



Активное вещество - Рабепразол пеллеты в кишечнорастворимых капсулах<sup>1</sup>



Низкое лекарственное взаимодействие<sup>1</sup>



Пациентам с нарушениями функции почек или печени: коррективка дозы препарата не требуется<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Рабепразол-СЗ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ