

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

6 (381) 2019



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 1

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ПРОСТОЙ ШАГ К СТОЙКОЙ РЕМИССИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА



ОДИН РАЗ В СУТКИ
МЕЗАВАНТ
месалазин **ММХ** 1200мг
таблетки пролонгированного действия

- ✓ **ММХ® СИСТЕМА ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА**
равномерное распределение и адгезия месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую^{1,2}
- ✓ **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ**
9 из 10 пациентов в ремиссии в течение года³
- ✓ **УДОБНЫЙ ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ**
2-4 таблетки однократно⁴
- ✓ **ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП И ОНЛС**
с 1 января 2018 года⁵



ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты ОНЛС - обеспечение необходимыми лекарственными средствами

Мезавант (Mezavant®)

Регистрационный номер: ЛП-001297. Международное непатентованное наименование: месалазин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит: Действующее вещество: месалазин 1200,0 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное кишечное средство. Код АТХ: А07ЕС02. Фармакологические свойства Месалазин – это производное 5-аминосалициловой кислоты. Показания к применению Индукция ремиссии у пациентов с легким или умеренно выраженным язвенным колитом. Поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом. Противопоказания Гиперчувствительность к салицилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата. Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²). Тяжелая печеночная недостаточность. Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов). С осторожностью Почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести. Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма). Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита. Препарат с осторожностью назначают пациентам, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину. Сопутствующие поражения кожи, такие как атопический дерматит и атопическая экзема, которые предрасполагают к более тяжелым реакциям фотосенсибилизации. Органическая или функциональная обструкция верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить начало действия препарата. Беременность, период грудного вскармливания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания Беременность Месалазин следует применять во время беременности, только если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует проявлять осторожность при назначении высоких доз препарата. Период грудного вскармливания В период грудного вскармливания месалазин следует применять с осторожностью и только в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, были описаны случаи спорадической диареи. Фертильность Имеющиеся данные не свидетельствуют о стойком влиянии месалазина на фертильность мужчин. Способ применения и дозы. Препарат Мезавант предназначен для приема внутрь 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их следует глотать целиком. Индукция ремиссии: 2,4 – 4,8 г (2 – 4 таблетки) 1 раз в день. Максимальная суточная доза 4,8 г рекомендуется пациентам, у которых минимальная доза оказалась неэффективной. Поддержание ремиссии: 2,4 г (2 таблетки) 1 раз в день. Дети и подростки до 18 лет: Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарат Мезавант не рекомендуется применять у детей младше 18 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны иммунной системы часто: гиперчувствительность (включая сыпь, зуд, крапивницу и отек лица) Нарушения со стороны нервной системы часто: головная боль. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта часто: вздутие живота, боль в животе, колит, диарея, диспепсия, рвота, метеоризм, тошнота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей часто: изменение показателей функциональных проб печени (например, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубин) Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани часто: артралгия, боль в спине. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто: астения, слабость, повышение температуры тела. Повышение внутричерепного давления. При применении месалазина были зарегистрированы случаи повышения внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (идиопатическая внутричерепная гипертензия или доброкачественная внутричерепная гипертензия). При развитии этого синдрома, по возможности, прием месалазина необходимо прекратить. Несахарный почечный диабет. При применении месалазина были отмечены случаи развития несахарного почечного диабета. Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Препарат Мезавант – это аминосалицилат; признаки интоксикации салицилатами включают шум в ушах, вертиго, головную боль, спутанность сознания, сонливость, повышенное потоотделение, гипервентиляцию, рвоту и диарею. Тяжелая интоксикация может приводить к нарушению электролитного баланса и pH крови, гипертермии и обезвоживанию. При острой передозировке необходимо применять стандартные методы лечения интоксикации салицилатами. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Рекомендуется с осторожностью применять месалазин одновременно с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие, в том числе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и азатиоприном, так как при этом может повышаться риск развития неблагоприятных явлений со стороны почек. Рекомендуется с осторожностью принимать месалазин одновременно с азатиоприном или 6-меркаптопирином, так как это может повысить риск нарушения клеточного состава крови. Особые указания. Почечная или печеночная недостаточность. У пациентов с нарушением функции почек необходимо учитывать соотношение пользы и риска терапии месалазином, и препарат следует применять с осторожностью. Всем пациентам рекомендуется пройти исследование функции почек перед началом лечения и, затем повторять его периодически в ходе лечения. Препарат Мезавант следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью. Тем не менее, при лечении пациентов с аллергией на сульфасалазин следует соблюдать осторожность. Реакции гиперчувствительности со стороны сердца. Следует с осторожностью назначать этот препарат пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к развитию миокардита или перикардита. При подозрении на развитие синдрома острой непереносимости следует немедленно отменить препарат, содержащий месалазин. Органическая или функциональная непроходимость верхних отделов желудочно-кишечного тракта может замедлить развитие эффекта препарата. У пациентов с такими заболеваниями как атопический дерматит и атопическая экзема были отмечены более тяжелые реакции фотосенсибилизации. Взаимодействие с результатами лабораторных тестов. Применение месалазина может приводить к ложному результату анализа, показывающему повышенное содержание норметанфрина в моче. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Однако пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и сонливости на фоне применения препарата. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности. Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, ком. 6; 8; 12. Тел.: +7 (495) 787-04-77. Факс: +7 (495) 787-04-78. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»). Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.4) от 18.12.2018 на основании ИМП от 26.11.2018

* Достижение ремиссии ЯК прямо зависит от концентрации 5-АСК в слизистой оболочке толстой кишки В

1. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402.2. Шапина М.В., Халиф И.П. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. // Медицинский совет. - № 15 - 2017.3. Hamt MA et al. GutM 2008; 57(7): 893-902.4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мезавант от 26.11.2018, РУ ЛП-001297 от 28.11.2011 <http://www.girls.rosminzdrav.ru/> 5. Распоряжение от 23 октября 2017 года №23233-п. <http://government.ru/docs/29758/> 6. Tenjarla S, Abinusawa A. Adv Ther. 2011;28:62-72.7. Tenjarla S, et al. Adv Ther. 2007;24:826-840.8. Renata D'Inca et al, World J Gastroenterol 2013 September 14; 19(34): 5665-5670. 5-АСК - 5-аминосалициловая кислота. ЯК - язвенный колит. ООО «Шайер Биотех Рус», 119034 г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.11, стр.1. Телефон: +7 495 787 04 77. Факс: +7 495 787 04 78 www.takeda.com Shire теперь часть биофармацевтической компании Takeda. Материал предназначен только для медицинских работников.



Практическая гастроэнтерология. Том 1

Медицинский алфавит № 6 (381) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфамед»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

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

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

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

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

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

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

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

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

Уст. тираж 8 000. Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 28 марта 2019 года.

Содержание

- 5 Современные подходы к терапии пациентов с билирным сладжем: как подобрать оптимальную схему?
Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, И. П. Солуянова, Т. Б. Рушева
- 13 Приверженность терапии воспалительных заболеваний кишечника
О. В. Князев, А. Ф. Бабаян, А. В. Каграманова, А. И. Парфенов
- 20 Эозинофильный колит. Дифференциальная диагностика. Анализ собственного наблюдения
А. Б. Кривошеев, Е. В. Шидловская
- 23 Препараты висмута трикалия дицитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности
В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, С. В. Тихонов
- 30 Холангиоскопия в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков
А. Г. Шулепова, Н. В. Фомичева, Д. Н. Ульянов, А. С. Балалыкин, Д. В. Данилов, М. И. Розовский
- 37 Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма
А. И. Парфенов, Е. А. Сабельникова, С. В. Быкова, О. В. Ахмадуллина, С. Р. Дбар, М. Ю. Звяглова, Н. И. Белостоцкий, С. Г. Хомерики
- 47 Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды «Карачинская» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени
А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, Т. А. Тугулева
- 53 Коррекция функциональных запоров у маломобильных пациентов, перенесших инсульт
М. С. Турчина, М. В. Букреева, Л. Ю. Королева, Ж. Е. Анненкова, Л. Г. Поляков
- 56 Уровень качества жизни и его динамика под влиянием лечения у больных хроническим панкреатитом
Н. Б. Губергиц, Е. А. Крылова, Е. Ю. Плотникова
- 62 Подписка

Contents

- 5 *Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme?*
E. P. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. V. Yakovenko, A. N. Ivanov, I. P. Soluyanov, T. B. Rusheva
- 13 *Commitment to treatment of inflammatory bowel disease*
O. V. Knyazev, A. F. Babayan, A. I. Parfyonov, A. V. Kagramanova
- 20 *Eosinophilic colitis. Differential diagnosis. Analysis of own observation*
A. B. Krivosheev, E. V. Shidlovskaya
- 23 *Bismuth tripotassium dicitrat: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy*
V. I. Simanenko, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov
- 30 *Cholangioscopy in diagnosis of diseases of extrahepatic bile ducts*
A. G. Shuleshov, N. V. Fomicheva, D. N. Ulyanov, A. S. Balalykin, D. V. Danilov, M. I. Rozovsky
- 37 *Enteropathy with impaired membrane digestion as nosological form*
A. I. Parfeonov, E. A. Sabelnikova, S. V. Bykova, O. V. Akhmadullina, S. R. Dbar, M. Yu. Zvyaglova, N. I. Belostotsky, S. G. Khomeriki
- 47 *Use of chloride-bicarbonate sodium mineral water 'Karachinskaya' in patients with non-alcoholic fatty liver disease*
A. B. Krivosheev, A. D. Kuimov, T. A. Tuguleva
- 53 *Correction of functional constipation in patients with limited mobility after stroke*
M. S. Turchina, M. V. Bukreeva, L. Yu. Korolyova, Zh. E. Annenkov, L. G. Polyakov
- 56 *Quality of life and its dynamics under influence of treatment in patients with chronic pancreatitis*
N. B. Gubergits, E. A. Krylova, E. Yu. Plotnikova
- 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

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

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

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

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

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

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

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

Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему?

Э. П. Яковенко, д.м.н., проф. кафедры¹
 Н. А. Агафонова, к.м.н., доцент кафедры¹
 А. В. Яковенко, к.м.н., доцент кафедры¹
 А. Н. Иванов, к.м.н., доцент кафедры¹
 И. П. Солуянова, к.м.н., ассистент кафедры²
 Т. Б. Рушева, врач³

¹Кафедра гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Благовещенск

³ГУ «Центральная поликлиника» ФТС России, г. Москва

Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme?

E. P. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. V. Yakovenko, A. N. Ivanov, I. P. Soluyanov, T. B. Rusheva
 Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; Central Clinic of the Federal Customs Service of Russia, Moscow; Russia

Резюме

В настоящее время билиарный сладж (БС) рассматривается как патологический процесс, ассоциированный с повышением литогенности желчи и согласно современной классификации желчнокаменной болезни отнесенный к предкаменной стадии данного заболевания. В механизме формирования БС основная роль принадлежит четырем факторам: перенасыщению желчи холестерином, формированию ядра кристаллизации, нарушению функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция), нарушению enterohepatic циркуляции желчных кислот. Клинические проявления при БС чаще всего связаны с сопутствующими функциональными расстройствами билиарного тракта и хроническим бактериальным дуоденитом с дуоденальной гипертензией. Основные направления в терапии БС сводятся к восстановлению нормальных реологических свойств желчи, нормализации моторной функции билиарной системы и двенадцатиперстной кишки, коррекции кишечного микробиома. В статье рассматриваются эффективные схемы терапии БС в зависимости от его морфологических особенностей и клинического течения с использованием урсodeоксихолевой кислоты или препарата Хофитол®. Представлен механизм действия препарата Хофитол® («Майоли Спиндлер», Франция) при БС. Дополнительное использование Метеоспазмил при наличии показаний кишечных антисептиков способствует быстрому разрешению клинических проявлений при данной патологии.

Ключевые слова: билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, реология желчи, дуоденит, Хофитол®, урсodeоксихолевая кислота, Метеоспазмил.

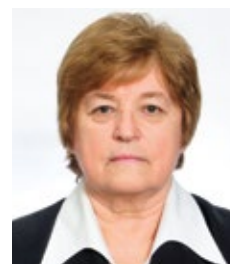
Summary

Currently, biliary sludge (BS) is considered as a pathological process associated with an increase in the lithogenicity of bile and according to the modern classification of gallstone disease referred to the pre-stone stage of the disease. In the mechanism of BS formation, the main role belongs to four factors: glut of bile with cholesterol, formation of crystallization nucleus, dysfunction of the gallbladder (contraction, absorption, secretion), violation of the enterohepatic circulation of bile acids. Clinical manifestations in BS are most often associated with concomitant functional disorders of the biliary tract and chronic bacterial duodenitis with duodenal hypertension. The main directions in the treatment of BS are reduced to the restoration of the normal rheological properties of bile, the normalization of the motor function of the biliary system and the duodenum, the correction of the intestinal microbiome. The article discusses effective treatment regimens for BS depending on its morphological features and clinical course with the use of ursodeoxycholic acid or hofitol. The mechanism of Chophytol action (Mayoly Spindler, France) at BS is presented. The additional use of Meteospasmyl in the presence of intestinal antiseptic indications contributes to the rapid resolution of clinical manifestations in this pathology.

Key words: biliary sludge, gallstone disease, bile rheology, duodenitis, Chophytol, ursodeoxycholic acid, Meteospasmyl.

Термином «билиарный сладж» (БС) обозначается патологический процесс, при котором выявляется любой вариант неоднородности желчи в желчном пузыре (ЖП), не дающей акустической тени, обнаружива-

емый при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря. БС формируется в результате аномальной преципитации слизи, солей кальция, в том числе билирубината кальция и кристаллов холестерина [1, 2.]. В настоя-



Э. П. Яковенко



Н. А. Агафонова



А. В. Яковенко



А. Н. Иванов



И. П. Солуянова



Т. Б. Рушева

щее время БС рассматривается как патологический процесс, ассоциированный с повышением литогенности желчи и согласно современной классификации желчнокаменной болезни отнесенный к предкаменной стадии данного заболевания [3]. Среди пациентов с жалобами, характерными для билиарной патологии, частота обнаружения БС достигает 24,4–55,0%, при этом БС чаще встречается у женщин [4, 5]. Выделяют три основных типа БС, каждый из которых имеет четко очерченную эхографическую картину [6]:

- микролитиаз — взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента;
- сгустки замазкообразной желчи — эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков, смещаемых и не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком;
- сочетание замазкообразной желчи с микролитами, при этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

Факторами риска развития БС являются женский пол, пожилой возраст, ожирение, быстрое падение массы тела, генетические особенности обмена холестерина (ХС) и желчных кислот (ЖК), нарушение моторики ЖП и двенадцатиперстной кишки (ДПК), беременность, продолжительное голодание, бариатрическая хирургия, прием лекарственных препаратов, таких как октреотид, цефтриаксон, женские половые гормоны, клофибрат и др. [7, 8]. При любом сочетании данных факторов БС может формироваться в пределах нескольких дней [9].

В механизме формирования БС основная роль принадлежит четырем факторам: перенасыщению желчи холестерином, формированию ядра кристаллизации, нарушению функций ЖП (сокращение, всасы-

вание, секреция), нарушению энтерогепатической циркуляции ЖК [10]. Желчь представляет собой водный раствор органических и неорганических веществ. В сухой остаток желчи входят: ЖК — 67,0%, фосфолипиды — 22,0%, белки — 4,5%, ХС — 4,0%, билирубин — 0,3%. Липидный комплекс пузырной желчи составляют ХС и фосфолипиды, представленные преимущественно фосфатидилхолином (ФХ). ХС и ФХ образуют везикулы — однослойные пузырьки, позволяющие удерживать их в растворенном виде в желчи. При нормальном соотношении ЖК и ХС (холатохолестериновый коэффициент составляет приблизительно 25) и достаточном количестве ФХ происходит образование гидрофильных мицелл, которые обеспечивают растворимость ХС даже при очень высоких его концентрациях. При уменьшении холатохолестеринового коэффициента и (или) увеличении молярного отношения ХС / ФХ до критических значений в желчи запускается процесс нуклеации: моноламеллярные везикулы сливаются с образованием мультиламеллярных везикул и жидких кристаллов ХС. В результате возникает возможность образования истинных кристаллов ХС и выпадения их в осадок. Однако только перенасыщение желчи ХС и выпадение его в осадок являются недостаточными для формирования сладжа. В процессе нуклеации существенную роль играет нарушение баланса между пронуклеирующими (муцин, аминопептидаза N, фосфолипаза С, α 1-кислый гликопротеин, иммуноглобулин G) и антинуклеирующими (аполипопротеины A1 и A2, низкомолекулярные IgG-белки с гидрофобными свойствами) факторами. Воспаление стенки ЖП способствует значительному увеличению секреции одного из наиболее значимых пронуклеаторов — муцин-гликопротеинового геля, что приводит к формированию матрицы, на которую в дальнейшем осаждаются кристаллы ХС или билирубина.

Важным фактором развития БС является снижение эвакуаторной функции ЖП. Установлено, что степень снижения опорожнения ЖП

находится в прямой зависимости от концентрации ХС в желчи. Отмечена положительная корреляция между выраженностью гипофункции ЖП и индексом литогенности желчи [11]. Избыток ХС в пузырной желчи, изменяя соотношение ХС и ФХ в клеточных мембранах гладкомышечных клеток ЖП, приводит к снижению их текучести и, как следствие, к ослаблению сократительной способности ЖП [12]. При сохранной сократительной активности ЖП и отсутствии функциональных расстройств сфинктера Одди (СФО) агломерированные частицы, как правило, эвакуируются в двенадцатиперстную кишку. Следовательно, формирование БС возможно лишь в условиях дисфункции ЖП по гипотоническому типу [13]. В то же время следует отметить, что снижение сократительной функции ЖП при БС в большинстве случаев является относительной и обусловлено гипертонусом СФО или сфинктера пузырного протока. Моторно-тонические расстройства ЖП и СФО могут способствовать развитию воспалительных и застойных явлений в ЖП, увеличивая вероятность формирования БС.

У значительной части пациентов БС протекает бессимптомно. Клинические проявления при БС чаще всего связаны с сопутствующими функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ) и хроническим бактериальным дуоденитом с дуоденальной гипертензией. У ряда пациентов приступообразные боли в правом подреберье могут быть вызваны спазмом сфинктеров билиарной системы, связанных с миграцией БС по желчным протокам [11]. ФРБТ включают функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП), функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО) билиарного типа и ФРСО панкреатического типа. В Римских критериях IV (2016) представлены диагностические признаки функциональных заболеваний билиарной системы [14]. Основным диагностическим признаком всех ФРБТ является билиарная боль, которую необходимо дифференцировать от всех остальных видов болей в эпи-

гастральной области. Для билиарной боли характерно наличие эпизодов (приступов) болей, локализованных в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота в сочетании с нижеследующими признаками:

1. продолжительность болевого приступа 30 минут и более;
2. рецидивирование болевых приступов с различными интервалами (не обязательно ежедневно);
3. постоянный уровень болей во время приступа;
4. боли — умеренные или сильные (боль определяется как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует незамедлительной медицинской консультации или медикаментозного купирования);
5. боли не уменьшаются после дефекации, при перемене положения тела, после приема антацидов.

Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов: тошнота или рвота, иррадиация в спину и (или) правую подлопаточную область, возникновение в ночные часы.

При ФРЖП в крови в пределах нормальных значений сохраняются уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы. При ФРСО билиарного типа может выявляться или повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы более двух норм, связанное по времени, по крайней мере, с двумя эпизодами болей, или дилатация холедоха, но не оба признака вместе. При ФРСО панкреатического типа отмечаются повышение уровня амилазы / липазы более трех норм и (или) инструментальные доказательства острого панкреатита, который быстро разрешается без последующих структурных нарушений и при отсутствии других этиологических факторов острого панкреатита (алкоголь, билиарная обструкция и др.).

Изменение состава и уменьшение количества желчи в просвете кишечника при ФРБТ сопровождается снижением бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бакте-

рий в двенадцатиперстной кишке с последующей преждевременной деконъюгацией желчных кислот, приводящих к увеличению литогенности желчи и формированию дуоденальной гипертензии. Дуоденальная гипертензия нарушает отток желчи и панкреатического секрета, что приводит к расстройству гидролиза и всасывания пищевых ингредиентов. Основными клиническими проявлениями дуоденита и дуоденальной гипертензии у пациентов с БС являются горечь во рту, чувство быстрого насыщения, тяжесть и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды, часто опоясывающие, обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого, тошнота, реже рвота желчью. При пальпации определяются болезненность и урчание в проекции ДПК (центр эпигастральной области, а также справа и слева от позвоночника). Часто выявляются внекишечные симптомы: интоксикационный синдром (утомляемость, головная боль иногда по типу мигрени, депрессия и др.), симптомы, обусловленные транслокацией кишечных бактерий во внутреннюю среду (развитие мезаденита, псевдоаллергические реакции, суставной синдром, кожные проявления, микробная контаминация мочевых путей и др.). При эндоскопическом исследовании выявляется постбульбарный дуоденит, нередко с наличием лимфангиэктазий, косвенно свидетельствующих о транслокации кишечных бактерий с развитием мезаденита и лимфостаза в слизистой оболочке ДПК.

Таким образом, наличие БС у значительной части пациентов сопровождается нарушением моторики ЖП и СФО (гипертонус сфинктера пузырного протока и СФО, гипотонус ЖП), дефицитом желчи и панкреатических ферментов в пищеварительный период в тонкой кишке с развитием мальдигестии, микробной контаминации ДПК с транслокацией кишечных бактерий за пределы кишки и дуоденальной гипертензии, что следует учитывать при терапии БС.

При проспективном наблюдении пациентов с БС оказалось, что у 18 % сладж разрешается спонтанно,

у 6 % формируется асимптоматическая желчнокаменная болезнь, у 6–20 % развивается острый калькулезный холецистит, требующий хирургического лечения, у 60 % отмечено рецидивирующее течение БС [15]. Длительное нахождение БС в ЖП может способствовать развитию различных осложнений. По данным ряда авторов, БС является фактором риска развития панкреатобилиарных осложнений и, в частности, этиологическим фактором острого панкреатита, бескаменного холецистита, ФРБТ с наличием билиарных колик [16]. К наиболее частым осложнениям БС относятся: дисфункция и стеноз СФО, билиарный панкреатит, формирование желчных камней. Из других осложнений БС следует отметить отключенный ЖП, острый холецистит, гнойный холангит.

Для дифференциального диагноза функциональных и органических изменений в билиарной системе у пациентов с БС рекомендуется использовать определенный набор инструментальных исследований и лабораторных тестов. УЗИ является основным методом диагностики БС. Чувствительность УЗИ в диагностике БС составляет 55–65 %, а специфичность — более 90 %.

Тактика ведения больных с БС не стандартизирована, и преобладают эмпирические подходы к выбору терапии. Выбор тактики определяется морфологическими особенностями БС и его клиническим течением [11]. По клиническому течению всех пациентов с БС можно разделить на три группы:

- I. не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу БС (например: гипокалорийные диеты для снижения массы тела; парентеральное питание в послеоперационном периоде; беременность; прием цефтриаксона, сандостатина и др.);
- II. нуждающиеся в терапевтическом лечении, так как без соответствующего лечения БС прогрессирует с формированием желчных конкрементов и вовлечением в патологический процесс других органов и систем;

III. нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

При этом следует учесть, что пациенты с БС, не имеющие клинических проявлений, также требуют медикаментозного лечения и врачебного наблюдения, что подтверждается результатами исследования, согласно которым у данной группы больных в последующем возникают различные клинические проявления и осложнения [9].

Тактика лечения определяется также эхографическими вариантами БС. При БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (микролитах) чаще используется консервативное лечение. Сгустки замазкообразной желчи могут вызывать закупорку желчных протоков (пузырный проток и дистальный отдел общего желчного протока) и в этом случае может потребоваться хирургическое лечение. Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающимся клинической симптоматикой, является наличие его, по данным УЗИ, на протяжении 3 месяцев.

Основные направления в терапии БС сводятся к восстановлению нормальных реологических свойств желчи, нормализации моторной функции билиарной системы и ДПК, коррекции кишечного микробиома.

Всем пациентам с БС следует рекомендовать регулярный прием пищи каждые 3–4 часа, а также перед сном, исключение длительных периодов голодания. Диета у пациентов с БС должна быть сбалансирована по содержанию белков (мясо, рыба, творог) и жиров, преимущественно растительных. Так, рациональный прием белка и жира повышает холатахолестериновый коэффициент и уменьшает литогенность желчи. Входящие в состав растительных масел полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена холестерина, восстановлению клеточных мембран, участвуют в синтезе простагландинов и нормализуют сократительную

функцию ЖП. Исключается высококалорийная и богатая холестерином пища. Соблюдение диеты способствует снижению вероятности спастического сокращения мышц ЖП и СФО, которые могут вызвать миграцию БС и закупорку холедоха. Пациентам с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики назначается диетотерапия и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 месяца. При сохранении БС к диетотерапии следует добавить медикаментозное лечение. Больным с БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчью вне зависимости от клинической симптоматики необходимо проведение консервативной терапии [17].

Основным направлением медикаментозной терапии является восстановление реологических свойств желчи за счет увеличения в ее составе ЖК. Данную задачу можно решить за счет назначения препаратов ЖК или стимуляции продукции собственных ЖК (желчегонные средства). В настоящее время в терапии БС используются препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи: уменьшается насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике и подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь [18]. УДХК назначается в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь. Если однократная расчетная доза составляет 750 мг и более, ее следует делить на два приема и принимать половинную дозу два раза с интервалом 1 час. Продолжительность лечения зависит от формы БС. Для БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточно месячного курса лечения, при БС виде сгустков или комбинированной форме курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 месяца. Эффективность терапии УДХК при БС составляет 75–85 %.

Для восстановления реологических свойств желчи используются так-

же желчегонные препараты, которые стимулируют продукцию собственных ЖК и увеличивают их концентрацию в желчи. Механизм действия желчегонных препаратов включает:

1. увеличение концентрации ЖК и объема желчи в ЖП, что снижает ее литогенность, обеспечивает стерильность, стимулирует сократительную функцию ЖП и координирует тонус СФО;
2. улучшение процесса пищеварения, связанного с участием ЖК в гидролизе нейтрального жира и стимуляцией продукции панкреатического секрета;
3. активацию моторной функции кишечника, обусловленную прямым действием солей ЖК и их осмотическим действием, приводящим к току жидкости в просвет кишки и повышению внутрипросветного давления, а также влиянием интестинальных гормонов (холецистокинина и др.);
4. предупреждение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что обеспечивается бактерицидным действием ЖК, предотвращением кишечного стаза, нормализацией процессов пищеварения;
5. экскрецию из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, холестерина, поддержание баланса микроэлементов;
6. нормализацию всасывания жирорастворимых витаминов и предупреждение развития остеопороза.

В то же время необходимо учитывать, что прием большинства желчегонных препаратов существенно увеличивает функциональную нагрузку на гепатоциты, истощает в них содержание детоксицирующих субстанций и антиоксидантов (глутатион, сульфаты и др.). При назначении желчегонных препаратов необходимо удостовериться в отсутствии блокады тока желчи на этапах «печеночная клетка — внутри- и внепеченочная билиарная система». Абсолютными противопоказаниями к назначению желчегонных средств являются все варианты холестаза: внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный) и внепеченочный с желтухой и без желтухи, лабораторными

Таблица 1

Основные фармакологические эффекты препарата Хофитол®

Компоненты	Действие
Цинарин	1. Увеличение синтеза желчи и концентрации желчных кислот 2. Увеличение эвакуации желчи 3. Нормализация сократительной функции желчного пузыря
Лютеолин, хлорогеновая кислота	Снижение уровня холестерина

признаками которого является повышение в сыворотке крови уровня ГГТП или ГГТП и щелочной фосфатазы. Исключением является использование УДХК при внутриспеченочном холестазае. При назначении препаратов, содержащих ЖК, за исключением УДХК, следует учитывать, что они противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, язвенной болезни и эрозиях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, панкреатитах и поносах, не связанных со стеатореей.

С этих позиций назначение стандартизированного экстракта листьев артишока (ЭЛА) — препарата Хофитол® («Майоли Спиндлер», Франция) для лечения билиарной патологии, особенно на фоне сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, является актуальным. Препарат назначается по две таблетки три раза в день до еды в течение 30 и более дней. Фармакологический эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в состав артишока полевого. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* были продемонстрированы желчегонный, антиоксидантный, гепатопротективный, гиполипидемический и антиатерогенный эффекты ЭЛА (табл. 1).

Клиническая эффективность ЭЛА доказана в многочисленных международных плацебо-контролируемых исследованиях и процитирована в таких международных источниках медицинской информации, как PubMed и Кохрейновская база данных [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Большинство исследований свидетельствуют о том, что ЭЛА оказывает желчегонный эффект, повышает тонус и нормализует эвакуацию содержимого ЖП [19, 25, 26]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с перекрестным дизайном был подтвержден выраженный желчегонный эффект препарата артишока, отмечено увеличение объема продуцируемой желчи на 30 % и концентрации в ней ЖК на 15 % [19]. СЭА также оказывает антимикробное действие против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры [25, 26]. В другом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что шестинедель-



Рисунок. Элиминация билиарного сладжа на фоне терапии препаратом Хофитол®.

ная терапия препаратом Хофитол® приводит к снижению уровня общего холестерина на 18,5 %, а холестерина ЛПНП — на 23 % [28].

Препараты артишока вошли в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018) по диагностике и лечению функциональных нарушений ЖП и СФО [29].

Результаты клинических исследований подтвердили эффективность препарата Хофитол® в лечении билиарного сладжа [27, 29]. Так, в исследовании И. В. Маева с соавт. [27] установлено, что месячный курс терапии препаратом Хофитол®, назначаемым по две таблетки три раза в день до еды, приводит к 100%-ной элиминации БС I и II типов (см. рис.).

По мнению авторов, препарат Хофитол® оказывает воздействие как минимум на три звена формирования билиарного сладжа: уменьшение синтеза холестерина в печени, увеличение объема продуцируемой желчи и концентрации в ней ЖК, а также восстановление сократительной функции желчного пузыря.

Хофитол® нашел широкое применение в педиатрии для лечения билиарных дисфункций у детей, сопровождающихся застоем желчи в ЖП

и желчных протоках, особенно при образовании БС. На фоне лечения препаратом Хофитол® в дозе две таблетки три раза в день БС в большинстве случаев исчезал к концу четвертой недели от начала приема препарата. Для профилактики рецидива БС предложено на протяжении 6 месяцев проведение прерывистых курсов приема препарата (по 2–3 недели в месяц) [30].

Для купирования билиарной боли как органического, так и функционального генеза в настоящее время используются релаксанты гладкой мускулатуры. Использование данных препаратов, особенно селективных, оправданно также и при снижении функции ЖП, которое, как указывалось ранее, у большинства пациентов носит вторичный характер и обусловлено гипертонусом сфинктера Одди или пузырного протока.

При выборе спазмолитика в терапии при ФРБТ следует учитывать, что для нормализации моторных расстройств ЖП необходимо использовать всасывающиеся, а для ФРСО — предпочтение отдается селективным препаратам [31]. Учитывая, что патология билиарного тракта, включая и БС, в большинстве случаев сочетается с нарушением функции ДПК и кишечного

микробиома с развитием дуоденальной гипертензии и наличием выраженного метеоризма, препаратом выбора может быть Метеоспазмил («Майоли Спиндлер», Франция) — комбинация алверина цитрата 60 мг и симетикона 300 мг. Составные компоненты препарата не всасываются и не вызывают выраженного системного эффекта. Алверина цитрат обладает двумя механизмами действия: является блоатором Ca^{2+} -каналов L-типа и нейрорецепторов рецепторзависимых каналов и ингибитором фосфодиэстеразы гладкомышечной клетки, в результате чего купируется спазм гладкой мускулатуры СФО и кишечника, снижается возбудимость механорецепторов в полном органе и уменьшается передача болевого импульса в ЦНС [32]. Симетикон уменьшает поверхностное натяжение на границе раздела «жидкость — газ» и в результате происходит разрыв и слияние газовых пузырьков, то есть разрушение пены, что приводит к уменьшению общего объема газа, снижению внутриполостного давления, ускорению транзита по кишке. Кроме того, обволакивая слизистую оболочку кишки, симетикон может снижать ее повышенную проницаемость, а следовательно, и висцеральную гиперчувствительность. Результаты собственных исследований подтверждают положительный терапевтический эффект Метеоспазмил при лечении больных с нарушениями моторной функции кишки как первичного, так и вторичного генеза, проявляющимися абдоминальными болями и метеоризмом, что позволяет рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике как при курсовом лечении, так и в качестве средства симптоматической терапии [33, 34]. Метеоспазмил назначается по одной капсуле три раза в день за 30 минут до еды, продолжительность терапии — 2–3 недели.

У значительной части пациентов с БС имеются клинично-инструментальные признаки, свидетельствующие о микробной контаминации ДПК и других нарушениях кишечного микробиома (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, толстокишечный дисбактериоз и их сочетание). При наличии данной патологии используется антибактериальная

терапия. При этом основная роль антибиотиков сводится не к стерилизации тонкой кишки, а, воздействуя на грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы, к снижению их количества и восстановлению характерного для тонкой кишки состава [35, 36]

Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический, и в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки и сочетанных расстройствах — невсасывающиеся препараты. Из всасывающихся препаратов лекарственными средствами первого выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин 500 мг два раза в день), метронидазол 250 мг три раза в день, амоксициллин + клавулоновая кислота 825 мг два раза в день, фуразолидон 100 мг три раза в день и др., из невсасываю-

щихся — рифаксимин 200–400 мг 3–4 раза в день, нифуроксазид (адисорд) 200 мг 3–4 раза в день. Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет в среднем 7 дней. Повторные курсы терапии проводятся при рецидивировании симптомов синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике со сменой препаратов в очередном курсе. После окончания антибактериальной терапии для восстановления микробиоты толстой кишки целесообразно принимать пробиотики, содержащие анаэробные штаммы бифидо- и лактобактерий [37]. К таким пробиотикам относятся Пробиолог и Пробиолог Форте, содержащие анаэробные штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 в дозе 1,0 и 2,5 млрд соответственно. Данные пробиотики назначаются по одной капсуле два раза в день (Пробиолог) и по одной капсуле один раз в день (Пробиолог Форте) в течение 2–4 недель.

Примерные схемы терапии пациентов с БС

Желчнокаменная болезнь, I стадия (бессимптомный билиарный сладж в виде микролитов).
Назначается одна из нижеследующих схем с проведением УЗИ ежемесячно:

Схема № 1	Схема № 2
Диета	
УДХК из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев

Если в течение трех месяцев терапии БС остается, схема лечения меняется и лечение продолжается до 3 месяцев.

Желчнокаменная болезнь, I стадия (билиарный сладж в виде замазкообразной желчи с микролитами), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного или панкреатического типа
Терапия:

Схема № 1	Схема № 2
Диета	
Метеоспазмил: 1 капсула 3 раза в день 2–3 недели	
УДХК из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев

Желчнокаменная болезнь, I стадия (билиарный сладж в виде замазкообразной желчи), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного или панкреатического типа. Хронический активный постбульбарный дуоденит с наличием лимфангизматоза и дуоденальной гипертензии
Терапия:

Схема № 1	Схема № 2
Диета	
Метеоспазмил: 1 капсула 3 раза в день 2–3 недели	
УДХК из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день 7 дней, затем Пробиолог Форте 1 капсула 1 раз в день в течение месяца	

ХОФИТОЛ®

Экстракт листьев артишока

Помогает нормализовать состав
и отток желчи¹



**Месячный курс терапии способствует 100%
элиминации билиарного сладжа I, II типов³**



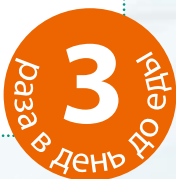
РЕКОМЕНДОВАН

при дисфункции
желчного пузыря
и сфинктера Одди²

Способ применения и дозы³

Взрослые:
по **2–3** таблетки

Дети старше 6-ти лет:
по **1–2** таблетки



Курс лечения 2–3 недели³



РГА – Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Хофитол; 2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Шентулин А. А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28 (3): 63–80; 3. Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. РЖГН, №4. 2007. С. 68–72.

П/НО13320/01

На правах рекламы

4 – Chophitol – 2019

ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»

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



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Хронический холецистит с наличием билиарного сладжа в виде замазкообразной желчи. Функциональное расстройство желчного пузыря.

Терапия:

Схема № 1	Схема № 2
Диета	
Тримебутин 200 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель	
УДХК из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день или фуразолидон 100 мг 3 раза в день 7 дней, затем Пробиолог Форте 1 капсула 1 раз в день 1 месяц	

Следует отметить, что используемые формулировки диагнозов являются дискуссионными, но они вполне полно отражают суть патологических процессов у пациентов с БС.

В заключение следует отметить, что БС — часто выявляемый патологический процесс в ЖП, требующий медикаментозной терапии. Препара-

тами выбора в лечении билиарного сладжа являются УДХК или Хофитол®, которые показали достаточную клиническую эффективность при данной патологии. Тактика лечения зависит от типа БС, наличия сопутствующих функциональных расстройств билиарной системы и состояния ДПК.

Список литературы

- Hill P. A., Harris R. D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients // J. Ultrasound. Med.— 2016.— 35.— P. 605–610.
- Ko C. W., Schulte S. J., Lee S. P. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— 3.— P. 672–678.
- Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // Тер. Архив.— 2004.— № 2.— С. 3–36.
- Blais J., Kunstlinger F. Echogenic gallbladder sludge: ultrasonographic study and pathological significance in 74 cases // J. Radiol.— 1982.— Vol. Feb; 63 (2). P. 85–11.
- Ko C., Sekijima J., Lee J. Biliary sludge // Ann. Intern. Med.— 1999.— 130. P. 301–311.
- Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // Клин. Мед.— 2003.— № 8.— С. 17–22.
- Angelico M., De Santis A. D., Capocaccia L. Biliary sludge: a critical update // J. Clin. Gastroenterol.— 1990.— 12.— P. 656–662.
- Grover B., Kothari S. Biliary issues in the bariatric population // Surg. Clin. North. Am.— 2014.— 94.— P. 413–425.
- Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T., et al. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology.— 1994.— 20.— P. 291–294.
- Ильченко А. А., Делюкина О. В. Клинические аспекты билиарного сладжа // Consilium medicum.— 2007.— Том 9, № 7.— С. 13–17.
- Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь.— М.: Анахарсис, 2004.— 200 с.
- Lavoie B., Balembo A. B., Godfrey C., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR 1 receptors and activation of KATP channels // J. Physiol.— 2010.— Sep. 1; 588 (Pt 17).— P. 3295–3305.
- O'Connell K., Brasel K. Bile metabolism and lithogenesis // Surg. Clin. North. Am.— 2014.— 94.— P. 361–375.
- Cotton P. B., Elta G. H., Carter G. R., et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // Gastroenterology.— 2016.— 150.— P. 1420–1429.
- Bilhart L. E., Horton J. T. Gallstone disease and its complications. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.— Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2003.— 1: 946–972.
- Lee S., Nicholls J., Park H. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis // N. Engl. J. Med.— 1992.— 326.— P. 589–593.
- Ильченко А. А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? // Лечение дело.— 2012.— № 7.— С. 26–31.
- Hofmann A. F. Bile acid science (cholanology) at the dawn of a new millenium; past progress and challenges for the future. Bile acids in hepatobiliary disease // Ed. by Manns M. P., et al.— 1998.— P. 262–270.
- Kirchoff, R., Beckers, C., Kirchoff, G. M., et al. Increase in cholestasis by means of artichoke extract // Phytomedicine.— 1994.— 1 (2). P. 107–115.
- Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R. et al. // A. Phytother. Res.— 2018.— Jul; 32 (7). P. 1382–1387.
- Rangboo V., Noroozi M., Zavoshy R., et al. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. // Int. J. Hepatol.— 2016.— Jan.— P. 1–6.
- Wider B., Pittler M. H. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia // Thompson-Coon, J. and Ernst, E. Cochrane Database Syst Rev. 4: CD003335. 2009.
- Rezazadeh K., Aliashrafi S., Asghari-Jafarabadi M. Antioxidant response to artichoke leaf extract supplementation in metabolic syndrome: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // Clin. Nutr.— 2018.— Jun; 37 (3).— P. 790–796.
- Bundy R., Walker A. F., Middleton R. W., et al. Artichoke leaf extract (Cynara scolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial // Phytomedicine.— 2008.— Sep; 15 (9). P. 668–75.
- Громова О. А., Торшин И. Ю. Хофитол — стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // Трудный пациент.— 2009.— № 45 (том 7).— С. 2431.
- Zhu X., Zhang H., Lo R. Phenolic Compounds from the Leaf Extract of Artichoke (Cynara scolymus L.) and Their Antimicrobial Activities // J. Agric. Food Chem.— 2004.— 52.— P. 7272–7278.
- Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2007.— № 4.— P. 69–72.
- English W. et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. Arzneimittelforschung. Mar2000; 50 (3): 260–5.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2018.— 28 (3).— С. 63–80.
- Хавкин А. И., Волынец Г. В. Дисфункция билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом Хофитол // Российский вестник перинатологии и педиатрии.— 2006.— № 3 (том 51).— С. 29–33.
- Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. // Consilium Medicum.— 2011. № 1.— С. 69–73.
- Abyssique A., Lucchini S., Orsoni P., et al. Effect of alverine citrate on intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1999.— 13. P. 561–566.
- Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Иванов А. Н. и др. Метеоспазмил в коррекции нарушений функции толстой кишки // Врач.— 2011.— № 7 (том. 24).— С. 51–56.
- Агафонова Н. А., Яковенко Э. П., Иванов А. Н., Яковенко А. В. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность — две грани одной реальности для пациентов с СРК. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология.— 2018.— № 3.— С. 12–19.
- Hauser S. C. Mayo clinic gastroenterology and hepatology board review.— New York: Oxford university press, 2011.— 576 p.
- Weinstein W. M., Hawkey C. J., Bosch J. Clinical Gastroenterology and Hepatology.— Elsevier, 2005.— 1191 p.
- Lee B. J., Bak Y. T. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil.— 2011.— 17.— P. 252–266.

Для цитирования. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Солуянова И. П., Рушева Т. Б. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».— 2019.— Т. 1.— 6 (381).— С. 5–12.



Приверженность терапии воспалительных заболеваний кишечника

О. В. Князев, д.м.н., зав. отделением воспалительных заболеваний кишечника
 А. Ф. Бабаян, врач-гастроэнтеролог отделения воспалительных заболеваний кишечника
 А. В. Каграманова, к.м.н., с.н.с. отделения воспалительных заболеваний кишечника
 А. И. Парфенов, д.м.н., проф., зав. отделения патологии кишечника

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Commitment to treatment of inflammatory bowel disease

O. V. Knyazev, A. F. Babayan, A. I. Parfyonov, A. V. Kagramanova
 Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хроническими аутоиммунными воспалительными заболеваниями с поражением кишечника и внекишечными проявлениями. Концепция постоянного пожизненного приема лекарственных препаратов является краеугольным камнем в терапии ВЗК. Приверженность к приему препаратов определяется как степень, в которой пациент соблюдает дозы и интервал между ними в соответствии с предписанным режимом дозирования. К сожалению, в целом при хронических заболеваниях приверженность снижается с течением времени, достигая 50 % в развитых странах и еще больше в развивающихся. Цель: оценить приверженность к терапии у больных болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), наблюдающихся в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ имени А. С. Логинова. Материалы и методы. В исследование включили 55 (45,8 %) мужчин и 65 (54,2 %) женщин старше 18 лет, 70 (58,3 %) пациентов с ЯК, 50 (41,7 %) с БК, которые проходили лечение и обследование в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ. Приверженность пациента к терапии оценивалась с помощью теста Мориски-Грина, по результатам которого все пациенты были разделены на две группы: первая — больные с низкой приверженностью к лечению (НПЛ); вторая — с высокой приверженностью (ВПЛ). Результаты. Установлено, что пациентов с низкой приверженностью к терапии оказалось значительно больше, чем пациентов с высокой: 78 (65,0 %) против 42 (35,0 %) соответственно, ($p < 0,001$). В группе больных с ВПЛ преобладали женщины: 26 (61,9 %) против 16 (30,1 %) ($p < 0,001$). В группе ВПЛ также преобладали пациенты с БК: 30 (71,4 %) против 12 (28,6 %) пациентов с ЯК ($p < 0,001$). Установлено, что в группе ВПЛ преобладали пациенты, получающие препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) 23 (54,8 %) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 15 (35,7 %). В группе НПЛ преобладали пациенты, получающие системные иммуносупрессоры и глюкокортикостероиды — 54 (69,3 %) против пациентов, получающих 5-АСК и ГИБП, — 24 (30,7 %) ($p < 0,001$). Частота обострений заболеваний более одного раза в год была значительно выше в группе НПЛ — 52 (66,6 %) против 13 (30,9 %) в группе ВПЛ ($p < 0,001$). Частота хирургических вмешательств у пациентов с БК была значительно выше в группе НПЛ — 15 (75,0 %) против 5 (16,6 %) в группе ВПЛ ($p < 0,001$). Значительная разница между группами отмечалась по возможности получать препараты в списке ДЛО (дополнительное лекарственное обеспечение) — 38 (90,5 %) в группе ВПЛ против 40 (51,3 %) в группе НПЛ ($p < 0,001$). Установлено, что форма месалазина также влияет на приверженность терапии. Также было показано, что на приверженность не влияют возраст и социально-экономический статус пациента. Вывод. Среди пациентов с ВЗК, обследованных в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ имени А. С. Логинова, 65 % имеют низкую приверженность к приему назначенных препаратов. С низкой приверженностью к лечению ассоциируются такие факторы, как использование в терапии системных иммуносупрессоров и глюкокортикостероидов, осложненное течение БК, увеличением частоты обострений ВЗК. С высокой приверженностью к лечению достоверно ассоциированы женский пол, наличие препаратов в списке ДЛО, удобство терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, месалазин ММХ, приверженность, язвенный колит.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic autoimmune inflammatory diseases with intestinal damage and extraintestinal manifestations. The concept of permanent life-long medication is the cornerstone in the treatment of IBD. Adherence to drugs is defined as the degree to which the patient observes the dose and the interval between them in accordance with the prescribed dosage regimen. Unfortunately, in general, in chronic diseases, adherence decreases over time, reaching 50 % in developed countries and even more in developing ones. Objective. To assess adherence to therapy in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), observed in the department for the treatment of inflammatory bowel diseases at the Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov. Materials and methods. The study included 55 (45.8 %) men and 65 (54.2 %) women older than 18 years, 70 (58.3 %) patients with UC, 50 (41.7 %) with CD, who were treated and examined in the department of treatment of inflammatory bowel disease of the centre. Patient adherence to therapy was evaluated using the Moriska-Green test, the results of which were used to divide all patients into two groups: first, patients with low treatment adherence (LTA); the second is with high commitment (HTA). Results. It was found that patients with low adherence to therapy turned out to be significantly more than patients with high: 78 (65.0 %) vs. 42 (35.0 %), respectively ($p < 0.001$). In the group of patients with HTAs, women prevailed: 26 (61.9 %) versus 16 (30.1 %) ($p < 0.001$). In the group of HTAs, patients with BC also prevailed: 30 (71.4 %) versus 12 (28.6 %) patients with UC ($p < 0.001$). It was established that in the group of HTAs, patients receiving 5-aminosalicylic acid preparations (5-ASA) prevailed 23 (54.8 %) and genetically engineered biological preparations (GIBP): 15 (35.7 %). In the LTA group, patients receiving systemic immunosuppressants and glucocorticosteroids prevailed at 54 (69.3 %) versus patients receiving 5-ASA and GIBP at 24 (30.7 %) ($p < 0.001$). The frequency of exacerbations of diseases more than once a year was significantly higher in the LTA group at 52 (66.6 %) versus 13 (30.9 %) in the HTA group ($p < 0.001$). The incidence of surgical interventions in patients with CD was significantly higher in the LTA group — 15 (75.0 %) versus 5 (16.6 %) in the HTA group ($p < 0.001$). A significant difference between the groups was noted, if possible, to receive drugs in the SDS list (supplementary drug supply) — 38 (90.5 %) in the HTA group versus 40 (51.3 %) in the LTA group ($p < 0.001$). It is established that the form of mesalazine also affects the adherence to therapy. It has also been shown that adherence is not affected by the patient's age and socioeconomic status. Conclusion. Among patients with IBD, examined in the department of treatment of inflammatory bowel disease of Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, 65 % have a low commitment to taking prescribed medications. Such factors as the use of systemic immunosuppressors and glucocorticosteroids in therapy, the complicated course of CD, an increase in the frequency of exacerbations of IBD are associated with a low adherence to treatment. The female sex, the presence of drugs in the SDS list, and the convenience of therapy are reliably associated with high treatment adherence.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, MMX-mesalazine, adherence, ulcerative colitis.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — хронические прогрессирующие воспалительные заболевания, требующие регулярного контроля воспалительной активности и междисциплинарного подхода с привлечением врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, колопроктологов, фтизиатров, ревматологов и др.), характеризующиеся периодами ремиссии и обострения [1]. Основными препаратами, применяемыми при лечении ВЗК, являются 5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, иммуномодуляторы (тиопурины [азатиоприн и 6-меркаптопурин] и метотрексат), антицитокиновые биологические препараты анти-ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол), блокаторы молекул адгезии (ведолизумаб), блокаторы янускиназы (тофацитиниб) и ингибитор интерлейкинов -12 и -23 (устекинумаб). Краеугольным камнем эффективности терапии является приверженность пациентов к терапии, однако приверженность к лечению пациентов с ВЗК, как и при некоторых других хронических заболеваниях, часто очень низкая.

Отсутствие приверженности к терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50 % в развитых странах, а в развивающихся этот показатель гораздо выше [2]. При ВЗК данные по приверженности к терапии сильно различаются в зависимости от изучаемой популяции (взрослые по сравнению с детьми), от способа приема препарата и метода изучения приверженности — анализ крови, фармацевтическое обеспечение, отчеты (дневник самоконтроля пациента, интервью, анкетирование) и т.д. В систематическом обзоре 17 исследований, включающих 4322 взрослых пациентов ВЗК, отсутствие приверженности к пероральным препаратам составило от 7 до 72 % [3]. У пациентов с ВЗК азиатского региона уровень отсутствия приверженности находился в пределах от 20 до 30 %. Например, Kawkamі и др. выявили, что 27,9 % пациентов не привержены к приему аминсалицилатов, тогда как Kim и др. отмечали, что частота

отсутствия приверженности соответствует 22,3 % в когорте пациентов в Южной Корее [4]. Отсутствие приверженности к пероральным препаратам у взрослых пациентов составило от 2 до 93 % [5]. Jeganathan и др. установили, что переход пациентов от педиатров к врачам, занимающимся ВЗК у взрослых, не влияет на приверженность к терапии [6].

Показано, что частота приверженности к биологической терапии весьма высока. Selinger и др. сообщили, что у 30 % пациентов с ВЗК в Австралии отсутствует приверженность к поддерживающей терапии, при этом уровень приверженности среди пациентов, получающих биологическую терапию, очень высок и составляет 94,7 % [7]. Lopez и др. также выполнили систематический обзор по частоте приверженности пациентов к анти-ФНО- α терапии у пациентов ВЗК [8]. В этот обзор было включено 13 исследований с участием 93998 пациентов (взрослых и детей). Общий уровень приверженности к биологической терапии у пациентов ВЗК составлял 82,6 %, варьируя от 36,8 до 96,0 %.

Отсутствие приверженности у пациентов с ВЗК связано с повышением активности заболевания, рецидивом, потерей ответа к анти-ФНО- α терапии, высокой морбидностью и смертностью (например, от колоректального рака, хирургических осложнений), повышением расходов на лечение, неудовлетворительным качеством жизни и высокой частотой инвалидизации [9, 10].

Определение факторов низкой приверженности к терапии помогает планировать мероприятия по улучшению приверженности и клинических исходов заболевания. В недавнем систематическом обзоре Jackson и соавт. показали, что существует тесная взаимосвязь между демографическими, клиническими, психосоциальными факторами и отсутствием приверженности пациентов с ВЗК [3]. Установлено, что плохая приверженность к приему пероральных препаратов у пациентов с ВЗК наиболее часто наблюдается у молодых, незанятых пациентов, а также пациентов трудоспособного возраста с непродолжительным анамнезом заболева-

ния. Назначение сопутствующей дополнительной терапии в целом была также связано с низкой приверженностью. Взаимосвязь между психологическими факторами (депрессия и тревожность) и отсутствием приверженности остается неизученной. В обзоре Jackson и др. отсутствие приверженности наблюдалось при наличии психологических проблем (депрессия, тревожность, психиатрическое заболевание или хронический стресс), отрицательном мнении пациента о препаратах и отсутствии взаимопонимания между доктором и пациентом. И наоборот, последнее исследование Selinger с соавт. показало, что отсутствие приверженности у больных ВЗК не было связано с тревожностью и депрессией. Кроме этого, участие пациентов с ВЗК в сообществах больных, страдающих ЯК и БК, было связано с улучшением приверженности [11].

Кроме этого, часто выявляется плохая приверженность к приему месалазина. Moss и др. разработали опросник из 10 пунктов и определили тех, кто находился в группе риска неприверженности в будущем [11]. Они выяснили, что мнение пациентов о необходимости поддерживающей терапии месалазином и их беспокойство о побочных эффектах влияет на приверженность к приему месалазина. Понимание того, что традиционных способов определения неприверженности у больных ВЗК недостаточно, ведет к поиску новых подходов к решению этой проблемы. Horne и др. отметили, что меры по совершенствованию приверженности должны быть более эффективны и охватывать практические факторы, влияющие на способность пациентов выполнять рекомендации по лечению и факторы, влияющие на мотивацию при инициации и продолжении лечения. На основании анализа выделили четыре категории отношения пациента: принимающее, амбивалентное, скептическое и индифферентное. Horne с соавт. выполнили анализ больных ВЗК и показали, что по сравнению с пациентами, принимающими назначенную при ВЗК терапию, приверженность участников трех остальных групп была существенно ниже [13].

Приверженность к приему препаратов является значимой проблемой в лечении больных ВЗК, которая может привести к неблагоприятным исходам заболевания, включая повышение активности заболевания, рецидивы, потерю ответа на терапию анти-ФНО- α препаратами, высокую заболеваемость и смертность, большие расходы, инвалидизацию и неудовлетворительное качество жизни. Различные стратегии, включая обучение, упрощение дозирования, использование аудиовизуальных систем напоминания и мультикомплексного подхода позволяют улучшить приверженность к терапии. Следует отметить, что на российской популяции больных ЯК и БК не проводилось каких-либо значимых исследований по приверженности к терапии ВЗК. Данное обстоятельство открывает широкие возможности для исследователей и позволит, с учетом имеющегося зарубежного опыта, снизить частоту рецидивов, осложнений и соответственно уменьшить затраты на лечение пациентов [14].

Целью нашей работы являлась оценка приверженности терапии у больных болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК), наблюдающихся в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ имени А. С. Логина.

Материалы и методы

В исследование включили 55 (45,8 %) мужчин и 65 (54,2 %) женщин в возрасте от 18 до 70 лет — 70 (58,3 %) пациентов с ЯК и 50 (41,7 %) с БК, которые проходили лечение и обследование в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ. Характеристика пациентов, которым проводилось анкетирование по опроснику Мориски-Грин, представлена в табл. 1.

По характеру получаемой терапии пациенты с ВЗК были распределены следующим образом: получающие препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) — 41 (34,2 %), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 20 (16,6 %), системные глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры — 59 (49,2 %).

Таблица 1
Характеристика пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Изучаемые показатели	
Мужчины / женщины (%)	45,8 / 54,2
Возраст (лет) ($m \pm M$)	38,6 $\pm$ 6,4
БК (n / %)	50 / 58,3
ЯК (n / %)	70 / 41,7
Наличие внекишечных проявлений (n / %)	47 / 39,2
Частота хирургических вмешательств у пациентов с БК (n / %)	20 / 16,7
Частота обострений заболеваний более одного раза год (n / %)	65 / 54,2
Среднее образование (n / %)	72 / 60,0
Высшее образование (n / %)	48 / 40,0
Работают, учатся (n / %)	82 / 68,3
Не работают (n / %)	26 / 21,7
Инвалиды (n / %)	78 / 65,0
Живут в семье (n / %)	97 / 80,8
Живут одни (n / %)	23 / 19,2
Обеспечение лекарственными препаратами (ДЛО // собственные средства) (n / %)	78 / 65,0 // 42 / 35,0

Таблица 2
Опросник по приверженности Мориски-Грин

Вопрос	Шкала
Забывали ли вы когда-либо принять препарат?	Да — 1 Нет — 0
Были ли у вас когда — либо ситуации, которые привели к тому, что вы забывали принять препарат?	Да — 1 Нет — 0
Прекращаете ли вы прием препарата, когда чувствуете себя лучше?	Да — 1 Нет — 0
Иногда, если вы чувствуете себя плохо после приема препарата, прекращаете ли вы принимать препарат?	Да — 1 Нет — 0

Приверженность пациента к терапии оценивалась с помощью теста Мориски-Грина (табл. 2) [15].

Интерпретация шкалы: комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла и выше. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие менее 3 баллов, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности. Приверженность к терапии считалась удовлетворительной, если показатель был 80 % и выше. По результатам опроса все пациенты были разделены на две группы: первая — больные с высокой приверженностью к лечению (ВПЛ); вторая — больные с низкой приверженностью (НПЛ).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы Statistica 7.0. Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при

$p < 0,05$. Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной группе к рискам события в другой группе, с 95 %-ными доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

По результатам работы было установлено, что пациентов с низкой приверженностью к терапии оказалось значительно больше, чем пациентов с высокой: 78 (65,0 %) против 42 (35,0 %) соответственно ($p < 0,001$). В группе больных с ВПЛ преобладали женщины: 26 (61,9 %) против 16 (30,1 %) мужчин ($p < 0,001$). Возраст пациентов не влиял на приверженность терапии, средний возраст больных ВЗК в обеих группах был сопоставим ($> 0,05$). В группе ВПЛ преобладали пациенты с БК — 30

Таблица 3
Характеристика пациентов в группах с высокой и низкой приверженностью к лечению

	Группа 1 ВПЛ (n = 42)	Группа 2 НПЛ (n = 78)	p
Мужчины / женщины (%)	37,2 / 62,8	61,9 / 38,1	< 0,001
Возраст (лет) (m ± M)	42,1 ± 4,6	36,8 ± 4,1	> 0,05
БК (n / %)	30 / 71,4	20 / 25,6	< 0,001
ЯК (n / %)	12 / 28,6	58 / 74,4	< 0,001
Наличие внекишечных проявлений (n / %)	28 / 66,6	19 / 24,3	< 0,001
Частота хирургических вмешательств у пациентов с БК (n / %)	5 / 25,0	15 / 75,0	< 0,001
Частота обострений заболеваний более одного раза год (n / %)	13 / 30,9	52 / 66,6%	< 0,001
Среднее образование (n / %)	30 / 71,4	42 / 53,8	> 0,05
Высшее образование (n / %)	28 / 66,6	20 / 25,6	< 0,001
Работают, учатся (n / %)	37 / 88,1	45 / 57,7	0,002
Не работают (n / %)	10 / 23,8	16 / 20,5	> 0,05
Инвалиды (n / %)	37 / 88,1	41 / 52,5	< 0,001
Живут в семье (n / %)	40 / 95,2	57 / 73,1	> 0,05
Живут одни (n / %)	5 / 11,9	18 / 23,1	> 0,05
Зависимость приверженности от обеспечения лекарственными препаратами (ДЛО / собственные средства, %)	90,5 / 9,5	51,3 / 48,7	< 0,001

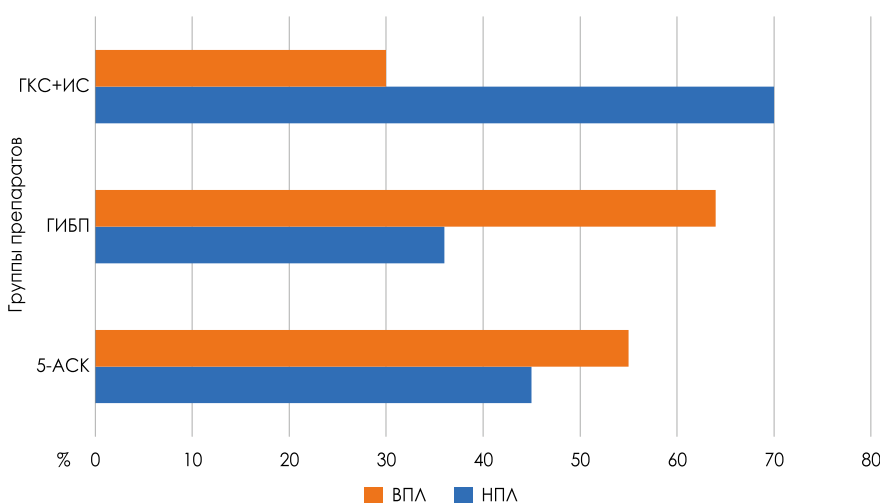


Рисунок 1. Показатели приверженности терапии среди групп препаратов, применяемых для лечения больных ВЗК, в реальной клинической практике.

(71,4%) против 12 (28,6%) пациентов с ЯК ($p < 0,001$). Это может быть обусловлено тем, что обострение ЯК имеет более яркую клиническую картину: частая кровавая диарея, лихорадка, тенезмы. Пациенты с ЯК в период обострения принимают препараты в соответствии с назначением врача, но в период ремиссии для ее поддержания не соблюдают рекомендуемые дозы препарата и схемы приема. Частота обострений ВЗК более одного раза в год была значительно выше в группе НПЛ — 52 (66,6%) против 13 (30,9%) в группе ВПЛ ($p < 0,001$). Хирургические вмешательства

у пациентов с БК проводились значительно чаще в группе НПЛ — 15 (75,0%) против 5 (16,6%) в группе ВПЛ ($p < 0,001$), что связано с прогрессированием БК (формированием стриктур, свищей, развитием кишечной непроходимости и пр.) при нерегулярном или полном отказе от приема противорецидивных препаратов. Социальный статус не был связан ни высокой, ни с низкой приверженностью, уровень комплаентности был одинаковым как у работающих, так и неработающих пациентов ($> 0,05$).

Значительная разница между группами отмечалась по возможности

получать препараты по списку ДЛО (дополнительное лекарственное обеспечение): 38 (90,5%) в группе ВПЛ против 40 (51,3%) группы НПЛ ($p < 0,001$) (табл. 3).

Наличие высшего образования ассоциировано с ВПЛ, однако при совокупном анализе образовательного уровня пациентов разницы между ВПЛ и НПЛ выявлено не было ($p > 0,05$).

Установлено, что в группе ВПЛ пациенты, получающие препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), составили 24 (57,1%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 15 (35,7%). Пациенты, получающие системные иммуносупрессоры (ИС) и глюкокортикостероиды (ГКС), преобладали в группе НПЛ и составили 54 (69,3%) (рис. 1). Это связано с тем, что ГИБП пациенты получали по списку ДЛО. Низкая приверженность к приему ИС и ГКС обусловлена тем, что несмотря на широкое применение кортикостероидов в терапии ВЗК, приходится часто сталкиваться с явлениями более или менее выраженной стероидофобии у пациентов. Результаты крупного исследования [16], в котором изучалась распространенность стероидофобии среди больных атопическим дерматитом, показали, что большинство опрошенных опасались развития системных побочных эффектов, описанных в инструкции.

Среди пациентов, получающих препараты 5-АСК, выделили четыре группы, которые получали таблетированные формы месалазинов: Месакол®, Асакол®, Мезавант® и Салофальк®. Месакол® получали 9 пациентов (21,9%), Асакол® — 11 (26,8%), Мезавант® — 10 (24,4%) и Салофальк® — 11 пациентов (26,8%). В группе ВПЛ таблетированные формы Салофалька® регулярно принимали 2 пациента (18,2%), Асакол® — 6 (54,5%), Мезавант® — 8 (80,0%), Месакол® — 7 пациентов (63,3%) (рис. 2).

Альтернативой обычным формам месалазина является использование препаратов, способных обеспечить значимый уровень 5-АСК в дистальных отделах толстой кишки. Показана высокая эффективность новых форм месалазина: гранул 5-АСК и ММХ-месалазина (Мезавант®), которые превосходят обычные 5-АСК при дистальном ЯК [17].

В то время как другие пероральные препараты 5-АСК выделяют месалазин в просвет толстой кишки, мультиматриксная система доставки Мезаванта (ММХ®) (рис. 3) обладает эффектом адгезии, благодаря чему происходит «прилипание» 5-АСК к стенке толстой кишки, что позволяет создать высокую концентрацию месалазина в слизистой на всем протяжении толстой кишки, включая прямую (рис. 4) [18].

Это позволяет принимать Мезавант® однократно утром как для индукции ремиссии, так и для ее поддержания. Удобный прием препарата Мезавант® обеспечил высокую приверженность к лечению у пациентов по сравнению с другими препаратами группы 5-АСК [19, 20].

Заключение

Среди пациентов с ВЗК, обследованных в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ имени А. С. Логинова, 65 % имеют низкую приверженность к приему назначенных препаратов. С высокой приверженностью к лечению достоверно ассоциированы женский пол, прием ГИБП и препаратов 5-АСК, наличие БК, а также внекишечных проявлений. С низкой приверженностью к лечению достоверно ассоциированы мужской пол, наличие факторов риска

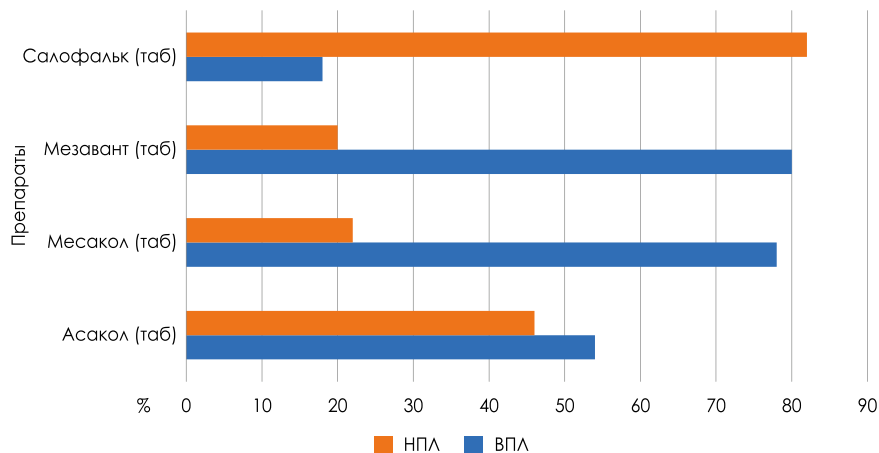


Рисунок 2. Показатели приверженности терапии среди препаратов 5-АСК в реальной клинической практике.

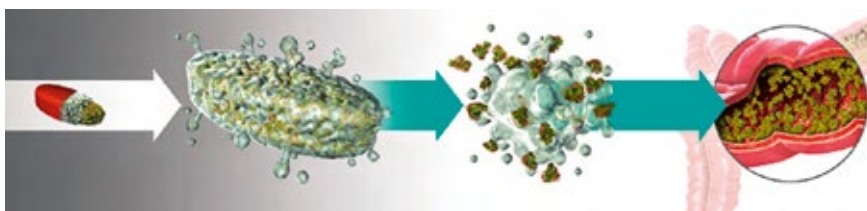


Рисунок 3. Мультиматриксная система (ММХ®) препарата Мезавант®: 1) полимерная оболочка; 2) гидрофильная матрица; 3) липофильная матрица.

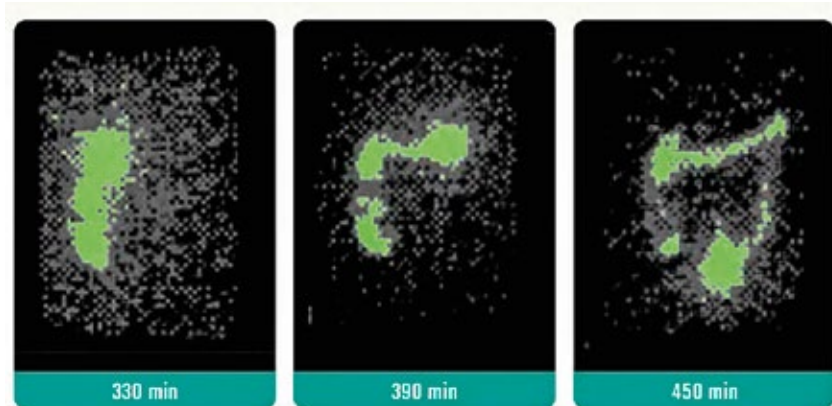


Рисунок 4. Сцинтиграфические изображения транзита месалазина ММХ (1200 мг), меченого ¹⁵³Sm, по желудочно-кишечному тракту.

частых рецидивов, риск хирургического вмешательства у пациентов с БК. С низкой приверженностью к лечению ассоциируются такие факторы, как использование в терапии системных ГКС и ИС, осложненное течение БК, увеличение частоты обострений ВЗК. Также было показано, что на приверженность не влияют ни возраст, ни социально-экономический статус пациента. Получение препаратов в списке ДЛЮ (дополнительное лекарственное обеспечение) при однофакторном анализе и удобство приема ММХ-месалазина ассоциировано с высокой приверженностью к терапии. Включе-

ние в анализ таких дополнительных факторов, как курение, привлечение пациента к созданию плана лечения, финансовые возможности пациента, психологические факторы и пр., позволит сделать вклад этих факторов в высокую приверженность к терапии ВЗК.

К сожалению, в настоящее время нет единой эффективной стратегии повышения приверженности пациента к терапии. Ввиду многогранности вопросов, связанных с повышением приверженности к терапии и недостаточным решением данной проблемы, требуется систематизировать и про-

вести комплексную оценку различных способов комплаенса в условиях реальной клинической практики, что позволит снизить частоту рецидивов, осложнений и уменьшить затраты на лечение пациентов с ВЗК.

Список литературы

1. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. М., 2017, С. 113.
2. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
3. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 525–539.
4. Kim SB, Kim KO, Jang BI, et al. Patients' beliefs and attitudes about their treatment for inflammatory bowel disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 575–580.
5. Spekhorst LM, Hummel TZ, Benninga MA, van Rheenen PF, Kindermann A. Adherence to oral maintenance treatment in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 264–270.
6. Jeganathan J, Lee CH, Rahme A, et al. Medication adherence in transitional inflammatory

- bowel disease patients: a multicenter pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 111.
7. Selinger C, Robinson A, Leong R. Non-adherence to inflammatory bowel disease maintenance medication: extent and predictors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 116.
8. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1528–1533.
9. van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, et al. Non-adherence to anti-TNF therapy is associated with illness perceptions and clinical outcomes in outpatients with inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre study. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 549–555.
10. Perry J, Chen A, Collins G, Chang J, Kohler F, Leong R. Medication non-adherence in inflammatory bowel diseases is significantly associated with disability. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30 (Suppl 3): 135–136.
11. Selinger CP, Eaden J, Jones DB, et al. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2192–2206.
12. Moss AC, Lillis Y, Edwards George JB, et al. Attitudes to mesalazine questionnaire: a novel tool to predict mesalazine nonadherence in patients with IBD. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1850–1855.
13. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence

to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 837–844.

14. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Бабаева А.Ф., Князев О.В. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив* 2018. № 12 (том 90). С. 4–11.
15. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
16. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142 (5): 931–936.
17. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 769–784, doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009.
18. Brunner M, Assandri R, Kletter K, Tschurlovits M, Corrado ME, Villa R, Eichler HG, Müller M. Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb; 17 (3): 395–402.
19. Князев О.В., Беяков Н.И., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Парфенов А.И. Эффективность терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином ММХ. *Терапия*. 2017. № 1 (11). С. 150–158.
20. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*. 2013; 13: 23.

Для цитирования. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солуянова И.П., Рушева Т.Б. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладким: как подобрать оптимальную схему? // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — 6 (381). — С. 13–18.



ЕКАТЕРИНБУРГ

24–25 апреля 2019 год

ЦК «УРАЛ» Ул. Студенческая, 3



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ
С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)
ФГБОУ ВО «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» ИЗ РФ
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА Сverdlovskoy области







НАСКИ

национальная ассоциация специалистов
по контролю инфекций

2019 МП

«Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ»

Официальные мероприятия в рамках конференции:

- Пленарные заседания, секционные заседания, семинары, Школы НАСКИ, мастер-классы
- Заседание профильной комиссии по эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Общее собрание членов НП «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»
- Совместное заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» и ведущих кафедр эпидемиологии медицинских вузов

www.nasci.ru

Организационный комитет: E-mail: info_nasci@mail.ru

Организационный партнер: медицинское издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru



Москва, Международный Выставочный
Центр «Крокус Экспо»

28–30 Мая, 2019

Регистрация и подробная информация

www.mediexpo.ru

**XI ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2019»

В РАМКАХ ФОРУМА



XIII Всероссийский национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2019»



isuog



РАСУДМ

8-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и РАСУДМ

**«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»**



XII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



XI Всероссийская
научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2019»



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Студенческая научно-практическая
конференция по лучевой диагностике

М+Э МЕДИ Экспо

XI Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2019»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

КОНТАКТЫ

Организационный комитет национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии

radiolog@inbox.ru

+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Общество специалистов по лучевой диагностике (ОСЛД)

Отдел томографии

radiolog.inbox@yandex.ru

+7 (495) 248-77-91, +7 (495) 414-63-34

По вопросам научной программы, тезисов и докладов конференции
«Функциональная диагностика – 2019»

rasfd@yandex.ru

По вопросам спонсорского участия и участия в выставке:

Светлана Ранская

svetlana@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

Эозинофильный колит. Дифференциальная диагностика. Анализ собственного наблюдения



А. Б. Кривошеев

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф.¹Е. В. Шидловская, зав. отделением гнойной хирургии, врач высшей категории²

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

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

Eosinophilic colitis. Differential diagnosis. Analysis of own observation

A. B. Krivosheev, E. V. Shidlovskaya

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

Резюме

Статья посвящена описанию редкого заболевания кишечника — эозинофильного колита. Представлена больная О., 27 лет, у которой заболевание диагностировано при гистологическом исследовании после экстренной операции по поводу перфорации сигмовидной кишки. Анализируются клинические данные, результаты лабораторного, инструментального, морфологического обследований. Проведен сравнительный анализ с болезнью Крона, коллагеновым колитом.

Ключевые слова: эознофильный колит, болезнь Крона, морфологическое исследование.

Summary

The article is devoted to the description of a rare intestinal disease — eosinophilic colitis. Presented patient O., 27 years old, whose disease was diagnosed during histological examination after an emergency surgery for perforation of the sigmoid colon. The clinical data, results of laboratory, instrumental, morphological examinations are analyzed. A comparative analysis was carried out with Crohn's disease, collagen colitis.

Key words: eosinophilic colitis, Crohn's disease, morphological study.

В структуре заболеваний кишечника наибольшие трудности в дифференциальной диагностике у практических врачей вызывают воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В частности, даже при гистологическом исследовании не всегда удается разграничить часто регистрируемые формы ВЗК — язвенный колит и болезнь Крона. Такое положение позволило выдвинуть концепцию о неклассифицированных ВЗК или о «неопределенном колите» (данный термин используется патологами) [1, 2]. Выделяют также редкие формы колитов как ассоциированные, так и не ассоциированные с ВЗК: псевдомембранозный, коллагеновый, лимфоцитарный колиты [3]. К труднодиагностируемой патологии кишечника относят эозинофильный гастроэнтерит — очень редкое заболевание. Диагноз верифицируется только при гистологическом исследовании. В биоптатах обнаруживается эозинофильная инфильтрация стенок желудка и кишечника. Как правило, наблюдается периферическая эозинофилия [4, 5]. Патогенез заболевания до конца не изучен, однако имеются

веские доказательства в пользу аутоиммунного механизма развития [6, 7]. Эозинофильный гастроэнтерит неизвестной этиологии с одновременным поражением толстой кишки впервые описал R. Kaijser в 1937 году [8]. A. R. Naylor и J. E. Pollet [9] обобщили по литературным данным сведения о 27 случаях эозинофильного колита. Патологический процесс у описанных больных изолированно локализовался в области слепой и восходящей кишок, реже имело место диффузное поражение толстой кишки, и у одного пациента была поражена только прямая кишка. Обращало на себя внимание нередкое отсутствие эозинофилии в периферической крови. У многих пациентов имели место паразитарная и вирусная инфекции. Приводим собственное наблюдение.

Больная О., 27 лет, поступила в отделение неотложной хирургии 10.01.2013 в 18:20 с жалобами на боли в гипогастральном области, которые появились 07.01.2013, одновременно повысилась температура тела до 37,8 °С. Из анамнеза установлено, что со стороны сердечно-сосудистой

системы, органов дыхания, нервной, эндокринной и мочевыделительной систем патологии нет. Туберкулез, инфекции передающиеся половым путем, аллергию к лекарственным препаратам и другим триггерным факторам отрицает. Эпидемиологический анамнез без особенностей. В течение года за рубеж не выезжала. Наследственность неотягощена. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Физикальное обследование. Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное, ориентирована, на вопросы отвечает адекватно, положение активное. Рост 161 см, вес 77,6 кг, ИМТ 29,9 кг/м². Кожные покровы чистые, телесного цвета, патологических образований на коже нет, слизистые розового цвета. Легкие: дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, перкуторно по всем полям легочной звук, частота дыхания — 19 в минуту. Тоны сердца ясные. Ритмичные шумы не выслушиваются. АД 120/80 мм рт. ст., частота пульса 92 удара в минуту. Периферических отеков нет. Живот симметричен, уча-

стствует в акте дыхания, не вздут, при пальпации болезненный в гипогастриальной области. Симптомы Щеткина-Блюмберга, Ортнера, Мейс-Робсона отрицательные. Аппендикулярные симптомы Ровзинга, Раздольского, Бартомье-Михельсона, Воскресенского сомнительные, симптом Ситковского отрицательный. Желчный пузырь не пальпируется, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, эластичная, нижний край закруглен, размеры по Курлову $12 \times 10 \times 8$ см. В левом подреберье пальпируется селезенка. Перистальтика кишечника сохранена. *Per rectum*: стенки прямой кишки не болезненны, ампула не раздута, геморроидальные узлы не увеличены, кал на перчатке коричневого цвета. *Per vaginam*: пальпация в области матки и придатков не болезненна, симптом Промптова отрицательный, отделяемое на перчатке чистое. *Предварительный диагноз*: острый аппендицит. *Лечебная тактика*: динамическое наблюдение. 10.01.2013, 23:00. Состояние без динамики, сохраняются боли в низу живота. Симптом Щеткина-Блюмберга сомнительный. По заключению дежурного хирурга, нельзя исключить у больной наличие острого аппендицита. Показано оперативное лечение: ревизия брюшной полости из срединного доступа. 11.01.2013 в 01:15 проведена операция — лапаротомия, ушивание перфоративного отверстия сигмовидной кишки 0,3 см в диаметре в дистальном отделе по передне-боковой поверхности, формирование двустольного APN, биопсия слизистой, дренирование брюшной полости. Послеоперационный диагноз: перфорация сигмовидной кишки, местный гнойный перитонит, катаральный сигмоидит, сформированный двустольный APN.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты $4,45 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $21,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $248,0 \times 10^9/л$, гемоглобин 133 г/л, э. 18 %, п. 8 %, лимф. 11 %, сегм. 61 %, мон. 2 %, СОЭ 34 мм/час. Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, плотность 1025, pH 5,5, белок и сахар отсутствуют, лейкоциты 2–3, эпителий 2–4, эритроциты 0–2 в поле зрения. Копрограмма без

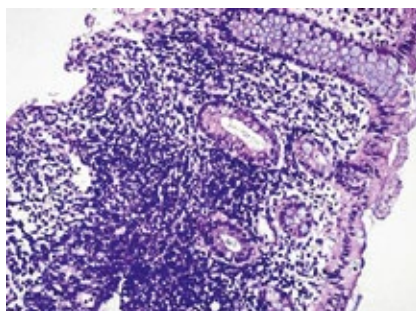


Рисунок. Биоптат участка сигмовидной кишки. Активный умеренно выраженный воспалительный процесс. Диффузный колит с переменными воспалительными явлениями, критериев язвенного колита и болезни Крона нет. В центре участок эозинофильной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозинофилом. Ув. 200х.

особенностей. Фекальный кальпротектин 46 мкг/г (определен в послеоперационном периоде 31.01.2013). Микробиологическое исследование фекалий: патогенная флора не обнаружена. Вирусологическое обследование: АТ к ВИЧ — отрицательные, HBsAg — отрицательный, АТ-HCV — положительные. Группа крови: В (III), резус-фактор (Rh+). Биохимия крови: общий белок 66,0 г/л, альбумин 36,7 г/л, мочевины 4,7 г/л, креатинин 77,3 мкмоль/л, общий билирубин 11,3 мкмоль/л, АсАТ 0,24 мкмоль/л, АлАТ 0,27 мкмоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, С-реактивный белок 167 г/л (норма до 5,0 г/л), фибриноген 2,8 г/л, протромбиновый индекс 86,0 %, гаммаглутамилтрансферидаза 22,2 ед/л, амилаза 34,7 ед/л, липаза 21,3 ед/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 133,1 ммоль/л, общий холестерин 4,3 ммоль/л.

Инструментальное обследование. Рентген грудной клетки: легкие расправлены, очаговой инфильтративной патологии нет. Корни структурны, синусы свободны, средостение в пределах нормы. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 98 в минуту, нарушение процессов реполяризации по нижней стенке левого желудочка, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, нагрузка на правый желудочек. Ультрасонография органов брюшной полости: печень увеличена, правая доля до 17 см, левая — до 6,7 см, диффузно гиперэхогенна, звукопроницаемость снижена. Желчный пузырь и почки не изменены. Поджелудочная железа — конту-

ры неровные, четкие, эхоструктура гиперэхогенная, размеры увеличены — $3,5 \times 1,6 \times 2,7$ см. Селезенка $S = 69 \text{ см}^2$ (норма до 48 см^2). Заключение: гепатоспленомегалия, признаки жирового гепатоза.

Гистологическое исследование (протокол исследования № 73). В биоптате слизистая со зрелым эпителием, в строме отек, плазмогенная и лейкоцитарная инфильтрация со значительным количеством эозинофильных лейкоцитов (см. рис.). Заключение патоморфолога: эозинофильный колит.

Клинический диагноз: эозинофильный колит, осложненный перфорацией сигмовидной кишки и гнойным местным перитонитом, наложение двустольного APN. Хроническая HCV-инфекция минимальной активности.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На пятые сутки после операции состояние больной средней степени тяжести. Жалобы на боли в области операции. Живот мягкий, безболезненный, перитонеальной симптоматики нет. Перистальтика отчетливая, стул и мочеиспускание самостоятельные. 27.01.2013. Фиброгастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит. 28.01.2013 проведена колоноскопия. *Per ani*: аппарат введен до APN, кишка проходима, подвижная, слизистая гиперемирована, складки эластичные, сосудистый рисунок прослеживается, местами усилен, смазан. *Per APN*: аппарат не проходит. Заключение: очаговый катаральный колит. При контрольном обследовании: уровень С-реактивного белка нормализовался (3,66 г/л), в общем анализе крови количество лейкоцитов снизилось до $6,2 \times 10^9/л$ — эозинофилы 6 %. Пациентка консультирована гастроэнтерологом. Выписана 06.02.2013 на 31-е сутки в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации на амбулаторный этап лечения: щадящая диета и дробное питание до 5–6 раз в сутки; α-нормикс 200 мг три раза в день курсом 10 дней; саломальк 0,5 — четыре раза в сутки. Наблюдение гастроэнтеролога и хирурга по месту жительства. Контрольная колоноскопия с биопсией через два месяца.

Представленное наблюдение позволяет обсудить ряд вопросов, которые возникают при постановке диагноза «эозинофильный колит». Дифференциальный диагноз необходимо проводить в первую очередь с болезнью Крона [3, 10, 11].

В клинической картине болезни Крона при ее манифестации и (или) обострении доминируют боли в животе, обычно локализующиеся в правом нижнем квадранте; частый жидкий стул до 5–6 раз в сутки и более, иногда с примесью крови; снижение массы тела, которое может происходить очень быстро и быть выраженным вплоть до кахексии; анорексия; лихорадка; утомляемость. У наблюдаемой нами пациентки при манифестации заболевания отмечались только боли в гипогастральной области живота и субфебрильная температура, которые были обусловлены клиникой перфорации полого органа и местным гнойным перитонитом. Вместе с тем отсутствие анамнеза кишечной патологии, острое начало заболевания, наличие аппендикулярных симптомов, лабораторные тесты указывали на острую патологию органов брюшной полости.

Результаты лабораторных исследований при болезни Крона обычно позволяют в периферической крови констатировать анемию, повышение уровня тромбоцитов и СОЭ. Биохимические тесты позволяют выявить гипоальбуминемию и высокий уровень С-реактивного белка. Эти нарушения, как и клиническая симптоматика, при болезни Крона стабилизируются только на фоне корригирующего лечения с использованием биологических препаратов, иммуносупрессоров, глюкокортикоидов, аминосалицилатов, антибиотиков. Клиническая ремиссия обычно наступает через 3–6 месяцев. В нашем случае были зарегистрированы только лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ и высокий уровень С-реактивного белка. В послеоперационном периоде эти показатели нормализовались через 30 суток.

23.08.2013 проведена гемиколэктомия с ликвидацией колоностомы. При контрольном обследовании в общем анализе крови уровень эо-

зинофилов не превышал 2%. В динамике наблюдения у пациентки сформировалась вентральная грыжа, и 19.05.2015 было проведено эндопротезирование передней брюшной стенки.

Подводя итоги наших наблюдений, можно констатировать тот факт, что эозинофильный колит может быть диагностирован только в ходе комплексного обследования с обязательным морфологическим исследованием. Морфологическое исследование. Главная особенность гистологической картины болезни Крона — это трансмуральное поражение кишечника. Воспаление может распространяться на серозную оболочку, соседние ткани и органы. Возможно формирование свищей и спаек. По нашим данным, была зарегистрирована плазмогенная и лейкоцитарная инфильтрация со значительным количеством эозинофильных лейкоцитов, что соответствовало гистологической картине эозинофильного колита (протокол исследования № 73 от 01.02.2013). Вместе с тем необходимо отметить, что значительное количество эозинофилов в инфильтрате может наблюдаться при язвенном колите, болезни Крона, коллагеновом колите [3, 10]. Заболевание с одинаковой частотой регистрируется как у мужчин, так и у женщин, а возраст больных варьирует в широких пределах от 15 до 87 лет [7, 9, 10]. Как показало наше наблюдение, эозинофильный колит может длительное время протекать бессимптомно в латентной форме и манифестировать urgentной ситуацией. В нашем случае — перфорацией в дистальной отделе сигмовидной кишки. Ранее мы представляли наблюдение об эозинофильном гастроэнтерите, который длительно протекал с абдоминальной симптоматикой и был верифицирован интраоперационно при перфорации подвздошной кишки и последующим морфологическом обследовании [5].

Р. С. Уважаемые коллеги! Представленное нами наблюдение может иметь неоднозначную трактовку и требует дальнейшего анализа. Некоторые положения в обсуждении могут быть противоречивыми. Од-

нако это наша точка зрения по данной проблеме. Мы будем благодарны вам за отзывы. Мы готовы к диалогу по данной проблеме. Если у вас имеются аналогичные наблюдения, публикуйте их. Это позволит лучше понять особенности клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических проявлений эозинофильного колита.

С уважением от коллектива авторов, профессор А. Б. Кривошеев.

Список литературы

1. Kent T. N., Ammon P. K., Denbest L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis of colon. Arch. Patol.— 1970.— Vol. 89.— N 1.— P. 20–29.
2. Price A. B. Overlap in spectrum of nonspecific inflammatory bowel disease — colitis indeterminate. J. Clin. Pathol.— 1978.— Vol. 31.— P. 567–577.
3. Головенко О. В., Хомерики С. Г., Иванова Е. В., Федоров Е. Д., Головенко А. О. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима-Принт, 2017.
4. Трэвис С. П. А., Тейлор Р. Х., Мисевич Дж. Дж. Гастроэнтерология / Пер. с англ. М.: Медицинская литература, 2002.
5. Кривошеев А. Б., Хван Л. А. Эозинофильный гастроэнтерит. Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология.— 2016.— Том 2.— № 12.— С. 38–41.
6. Lucak B. K., Sansaricq C., Snydermann S. E., Greco A., Fazzini E. P., Bazaz G. R. Disseminated ulcerations in allergic eosinophilic gastroenterocolitis. Gastroenterology.— 1982.— Vol. 77.— P. 248–252.
7. Lee C. M., Changehien C. S., Chen P. C. et al. Eosinophilic gastroenteritis: 10 years experience. Am. J. Gastroenterol.— 1993.— Vol. 88.— N 1.— P. 70–74.
8. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergische Affektionen des Verdauungskanaals vom Standpunkt des Chirurgen aus. Arch. Klin. Chir.— 1937.— Vol. 188.— N 1.— P. 36–64.
9. Naylor A. R., Pollet J. E. Eosinophilic colitis. Dis. Col. Rectum.— 1985. Vol. 28.— N 5.— P. 615–618.
10. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998.
11. Парфенов А. И. Энтерология. М.: Трида-Х, 2002.

Для цитирования. Эозинофильный колит. Дифференциальная диагностика. Анализ собственного наблюдения Кривошеев А. Б., Шидловская Е. В. // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019.— Т. 1.— 6 (381).— С. 20–22.



Препараты висмута трикалия дицитрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности

В. И. Симаненков, д.м.н., зав. кафедрой
Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры
С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры

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

Bismuth tripotassium dicitrat: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy

V. I. Simanenkova, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov

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



В. И. Симаненков



С. В. Тихонов

Резюме

В статье, посвященной фармакодинамике, фармакокинетике, клиническим аспектам применения висмута трикалия дицитрата, приводится сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмут трикалия дицитрат — оригинальное лекарственное средство Де-Нол® («Астеллас») и дженерическое лекарственное средство Улькавис® (KRKA). Продемонстрированные схожие физико-химические свойства, в частности схожесть скорости распадаемости двух таблетированных форм висмута трикалия дицитрата, позволяют предполагать схожую клиническую эффективность воспроизведенного и референсного лекарственного средства.

Ключевые слова: *H. pylori*, функциональная диспепсия, висмута трикалия дицитрат, коллоидный висмут, фармацевтическая эквивалентность.

Summary

There are pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical aspects of the use of bismuth tripotassium dicitrate and comparative analysis of the physicochemical and structural properties of tableted forms of preparations containing bismuth tripotassium dicitrate — the original drug De-No® (Astellas) and the generic drug Ulcavis® (KRKA) in the article. Demonstrated similar physical and chemical properties, the similarity of the disintegration rate of the two tablets of bismuth tripotassium dicitrate suggests a similar clinical effectiveness of the reproduced and reference drug.

Key words: *H. pylori*, functional dyspepsia, bismuth tripotassium dicitrate, colloidal bismuth, pharmaceutical equivalence.

Введение

Препараты висмута (висмута трикалия дицитрат, субсалицилат, субнитрат, субкарбонат) используются в медицине с XVII века для лечения различных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время отмечается своеобразный висмутовый ренессанс, связанный с необходимостью повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. Интерес к препаратам висмута также связан с их цитопротективными свойствами, поскольку именно дефекты цитопротекции лежат в основе ряда страданий желудочно-кишечного тракта (например, НПВП-индуцированных гастритов и энтеропатий).

Гастропротективное действие основывается на способности соединений висмута селективно связываться с белками на поврежденном желудочном эпителии, в особенности

на дне язвы, образуя защитный слой от агрессивного желудочного содержимого [1, 2]. Соли висмута, осаждающиеся на слизистой желудка, взаимодействуют с гликопротеинами на дне эрозий и язв, создавая защитный барьер от соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, ферментов поджелудочной железы, алкоголя и других агрессивных субстанций [2, 3]. Кроме того, эффективность солей висмута связана с простагландин-опосредованным механизмом. Установлено, что висмута трикалия дицитрат повышает синтез и секрецию цитопротективных классов простагландинов, а также простагландинзависимую продукцию бикарбоната в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ, таким образом, повышая регенераторный потенциал слизистой и увеличивая буферную емкость слизи [2, 4]. Соли висмута также стимулируют выработку эпи-

дермального фактора роста в участках поврежденной слизистой, что стимулирует рост эпителиальных клеток [2].

Бактерицидные свойства висмута трикалия дицитрата связаны с инактивацией белков и ферментов *H. pylori*, в том числе уреазы, каталазы и липазы, являющихся ключевыми для возбудителя [1]. Взаимодействия возникают с цистеин-богатыми белками и пептидами, в которых висмут заменяет каталитические или структурные металлы, такие как железо, никель и цинк [5]. При применении в схемах эрадикационной терапии соединения висмута обладают синергетическим эффектом с антибиотиками за счет увеличения цитоплазматического pH бактерий *H. pylori*, что делает их более чувствительными к β-лактамам и макролидам [1, 6]. Помимо бактерицидного эффекта, соли висмута блокируют адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам [2].

Эффективность и безопасность соединений висмута различна. Среди всех солей висмута наиболее востребованным в отечественной медицине является висмута трикалия дицитрат как наиболее эффективное и безопасное соединение. Из препаратов висмута именно висмута трикалия дицитрат имеет наименьшие величины МПК (минимальной подавляющей концентрации) по отношению к бактерии *H. pylori*, а также характеризуется наибольшей клинической эффективностью при лечении хеликобактериоза [1].

Препараты висмута трикалия дицитрата в Российской Федерации. Референсные и воспроизведенные лекарственные средства

В настоящее время в нашей стране зарегистрировано семь препаратов висмута трикалия дицитрата: оригинальное лекарственное средство Де-нол® (Astellas) и шесть воспроизведенных лекарственных средств, включая препарат Улькавис® (KRKA).

В этой связи целесообразно кратко коснуться проблемы оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков), являющейся крайне актуальной для современной медицины.

Оригинальное лекарственное средство — это препарат, впервые разработанный фармацевтической компанией, изученный в доклинических и клинических исследованиях в соответствии с принципами GCP (качественной клинической практики) и защищенный патентом [7]. После истечения срока патентной защиты оригинального препарата, который, как правило, длится 5–10 лет, право на производство данной молекулы может быть приобретено другими компаниями. При отсутствии на рынке страны оригинального препарата, первый зарегистрированный воспроизведенный препарат рассматривается в качестве референсного, то есть препарата сравнения для последующих дженериков.

Воспроизведенное лекарственное средство (дженерическое лекарственное средство, дженерик) — лекарственное средство, произведенное таким же образом, как уже зарегистрированный и продаваемый оригинальный препарат, в одинаковой дозировке, с одинако-

выми способом введения и другими характеристиками и предполагаемой клинической эффективностью и безопасностью, соответствующей оригинальному препарату [7, 8].

В идеале все препараты, содержащие одинаковое действующее вещество, должны характеризоваться сходной фармацевтической, фармакокинетической (биоэквивалентность) и терапевтической эквивалентностью.

Под фармацевтической эквивалентностью понимают содержание одинаковых активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме [7, 8].

Под биоэквивалентностью (фармакокинетическая эквивалентность) понимают схожую биодоступность (скорость и степень всасывания, максимальную концентрацию, площадь под фармакокинетической кривой) двух фармацевтически эквивалентных лекарственных средств после введения в одинаковой дозировке [7, 8]. Для препаратов, имеющих низкую биодоступность, к примеру, висмута трикалия дицитрата, а также для биосимиляров, исследование на биоэквивалентность не проводится.

О терапевтической эквивалентности говорят в случае, если два препарата содержат одну и ту же активную субстанцию, являются биоэквивалентными и по результатам клинических исследований обладают такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены.

В соответствии с законодательством РФ для регистрации нового дженерического лекарственного средства должна быть доказана фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность уже зарегистрированному на территории РФ оригинальному или референтному дженерическому лекарственному средству, при этом доказательство терапевтической эквивалентности не является обязательной.

В Российской Федерации удельный вес воспроизведенных лекарственных средств составляет около 84 %. Однако проблема более широкого применения дженерических препаратов является актуальной не только в развивающихся, но и в развитых странах. Так, в США рынок дженерических препаратов

составляет 80 %. К 2020 году США планируют сэкономить 20 млрд долл. за счет более широкого применения дженерических препаратов [7].

Сравнительный анализ физико-химических и структурных характеристик таблетированных форм препаратов Де-Нол («Астеллас») и Улькавис (KRKA)

При сравнительном рассмотрении препаратов висмута следует учитывать их некоторые фармакологические особенности. Так, комплексный двойной терапевтический эффект может быть достигнут только при растворении таблетки висмута трикалия дицитрата в желудке и равномерном распределении коллоидного субстрата по поверхности слизистой. Данный процесс является pH-зависимым, так, осаждение субцитрата висмута происходит лучше всего при низком pH, считается, что pH 3,5 является оптимальным значением для образования оксихлорида висмута и осадков субцитрата висмута [9]. Таким образом, образование стойкого коллоидного раствора с достаточными осадками солей висмута является ключевым для висмутосодержащих препаратов. На основании приведенных данных становится ясно, что клиническая эффективность висмута трикалия дицитрата может зависеть в том числе и от некоторых технологических и физико-химических свойств таблетированной формы препарата.

В научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения) под руководством Худоклина У., Барича М., Зупанчича Д., Башеля Н., Стергара М., Плапера А. был проведен сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмута трикалия дицитрат: оригинальное лекарственное средство Де-Нол® («Астеллас») и дженерическое лекарственное средство Улькавис® (KRKA). В исследовании анализировались и сравнивались внешний вид таблеток, прочность таблеток на раздавливание, оценивалась структура таблеток на поперечном срезе, проводились сканирующая электронная микроскопия, рамановское картирование, определялись высвобождение аммиака из таблеток и распадаемость препарата в статических условиях.

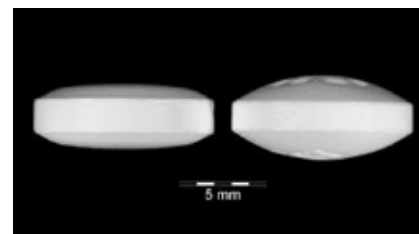
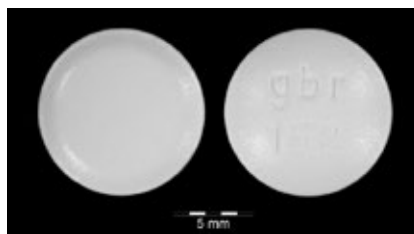
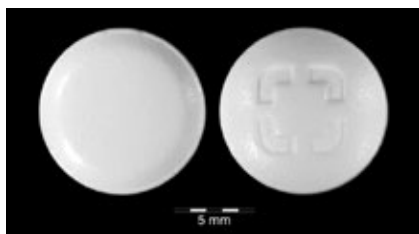


Рисунок 1. Визуальное сравнение таблеток Де-Нол®, 120 мг (Astellas Pharma Europe) — левая таблетка на фотографии, и Улькавис®, 120 мг (КРКА) — правая таблетка на фотографии. Ув.: 5,63×.

Внешний вид и размеры таблеток. Внешний вид может свидетельствовать о качестве производства лекарственного препарата. Осмотр внешнего вида таблетки позволяет выявить различные дефекты, такие как сколы, трещины, расслоения, которые могут повлиять на фармакокинетику и эффективность лекарственного средства. Например, дефекты на поверхности таблеток могут сказаться на стабильности препарата в просвете ЖКТ. Кроме того, внешний вид таблеток является хорошим показателем качества не только производственного процесса, но и упаковки и транспортировки [10]. Кроме того, визуальные характеристики таблетки (форма, размеры, цвет и т.п.) могут оказывать существенное влияние на приверженность пациентов к проводимой терапии [11].

Лекарственные формы таблеток Улькавис® и Де-Нол® являются круглыми и имеют характерный диаметр. Таблетки Улькавис имеют чуть меньший размер и являются более выпуклыми на верхней и нижней поверхностях по сравнению с таблетками лекарственной формы Де-Нол®. При проведении визуального осмотра таблеток Улькавис® и Де-Нол® было установлено, что все они являлись неповрежденными, гладкими и имели однородный цвет. На поверхности таблеток не было заметно трещин, сколов или других знаков физической нестабильности.

Прочность таблеток на раздавливание. Прочность на раздавливание является показателем механической прочности таблеток. Подходящая механическая прочность обеспечивает целостность таблетки в течение производственного процесса, упаковки, хранения, транспорта и применения пациентом [12]. Так, только достаточная прочность на раздавливание может гарантировать, что таблетка останется невредимой при извлечении из блистерной упаковки. С другой стороны,

прочность на раздавливание также является важной характеристикой, определяющей время распадаемости и растворимости таблетки. Слишком прочные таблетки могут не раствориться за положенный промежуток времени, что скажется на биодоступности препарата [13]. Для определения механических свойств таблетки чаще всего применяется тест по диаметальному раздавливанию, в котором устанавливается сила, нужная для разрыва или разлома таблетки. Прочность на раздавливание, составляющая 40 ньютонов, является минимальной для большинства лекарственных средств [14].

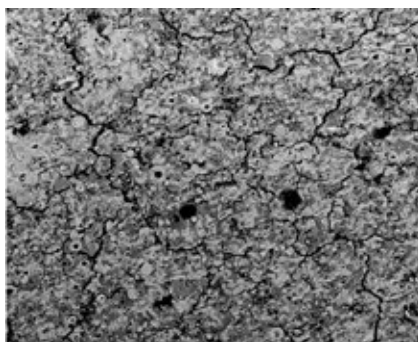
В процессе проведения инструментального анализа прочность на раздавливание таблетки Улькавис®, 120 мг (КРКА) составила 181 ньютонов, таблетки Де-Нол®, 120 мг («Астеллас») — 178 ньютонов. Таким образом, обе лекарственные формы в достаточной степени превышают требуемое значение в 40 ньютонов и достоверно не отличаются друг от друга.

Морфология поперечного сечения ядра таблетки и оболочки. Морфологию ядра и оболочки лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® исследовали с помощью метода сканирующей электронной микроскопии на поперечном сечении покрытых оболочкой таблеток. Сканирующая электронная микроскопия используется для точного описания морфологии оболочки и поперечного сечения ядра таблетки в плане выявления мелких трещин, нанопор и прилипающих наночастиц [15]. В дополнение к сканирующей электронной микроскопии в лабораторных условиях применяется конфокальная рамановская микроскопия, дающая информацию о распределении компонентов в таблетке и проводящая их химическую идентификацию. Распределение компонентов в таблетке, в частности однородность [16], определяет ста-

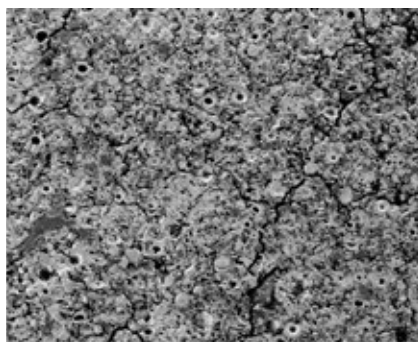
бильность, что впоследствии влияет на растворимость лекарственного препарата не только *in vitro*, но и *in vivo* (в просвете ЖКТ)

При микроскопическом сравнении двух лекарственных форм существенных различий в морфологии выявлено не было. Так, в оболочке лекарственной формы Де-Нол® было выявлено незначительно большее количество микро- и макропор, что может быть связано с разной концентрацией TiO_2 в составе двух лекарственных форм. Исследования, проведенные с помощью метода конфокальной рамановской спектроскопии показали, что лекарственные формы Улькавис® и Де-Нол® не отличаются по распределению компонентов. Сравнимость микроструктуры двух лекарственных форм является залогом эквивалентности их физико-химических свойств. **Распадаемость таблеток в статических условиях.** Статический анализ распадаемости препаратов висмута трикалия дицитрата проводился в разбавленном растворе соляной кислоты при pH 1,2. Распадаемость таблетированных форм в статических лабораторных условиях не эквивалентна распадаемости в динамически изменяющейся среде желудка, тем не менее он является стандартным методом при сравнении двух лекарственных форм. Фактически даже малейшее изменение в составе или структуре таблетки, производственном процессе, условиях хранения и транспортировки могут оказывать влияние время распадаемости в кислой среде [17]. Преобладающими механизмами распадаемости в статических условиях являются деагломерация частиц, набухание полимеров и растворение компонентов таблетки [18].

При проведении лабораторного анализа было установлено, что таблетки лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® не растворяются в 0,1 М

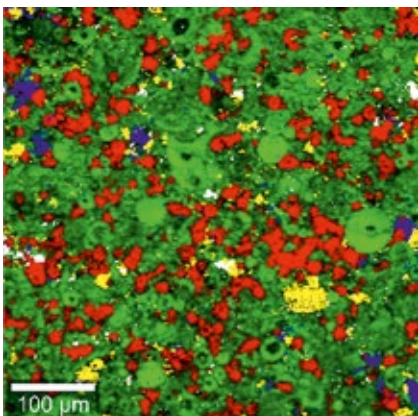


A

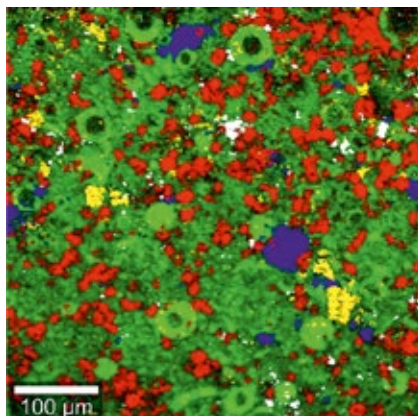


B

Рисунок 2. Изображения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) поперечного сечения 200-кратного увеличения ядра таблетки: А) 200-кратное увеличение ядра таблетки Улькавис, 120 мг D 57091 (КРКА); Б) 200-кратное увеличение ядра таблетки Де-Нол 208052014 (Astellas Pharma);



A



B

Рисунок 3. Рамановское картирование поперечного сечения таблетки 500 × 500 мкм (АФС — зеленый цвет; крахмал — красный цвет; макрогол — синий цвет; полиакрилин калия — желтый цвет; стеарат магния — белый цвет): А) Улькавис, 120 мг D 57091 (КРКА); Б) Де-Нол 208052014 (Astellas Pharma).

НСI при 37 °С в статических условиях. Обе лекарственные формы разбухают и подвергаются эрозийным процессам на протяжении 6 часов. Схожесть процессов распадаемости на протяжении длительного времени свидетельствует о структурной схожести двух лекарственных форм Улькавис® (KRKA) и Де-Нол® (Астеллас).

Определение высвобождения аммиака. Присутствие аммиака в структуре таблетки, как правило, требуется для адекватного растворения действующего вещества.

В процессе проведения лабораторного анализа было продемонстрирова-

но, что большее количество аммиака высвобождается из таблеток Де-Нол® в сравнении с таблетками Улькавис® при одинаковых аналитических условиях. Поскольку высвобожденный из таблеток аммиак может изменять pH желудочного сока, что может оказывать влияние на процесс образования коллоидного субстрата, в лабораторных условиях был проведен дополнительный анализ, продемонстрировавший схожие изменения pH среды при нахождении в них таблетированных форм Де-Нол® и Улькавис®.

Анализ распадаемости. Анализ распадаемости является наиболее важным лабораторным сравнительным

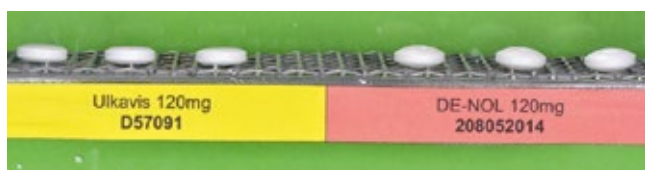
анализом двух лекарственных форм и имеет наибольшее предсказательное значение в плане клинической эффективности лекарственного препарата.

Существуют различные способы проверки распадаемости таблеток. Однако главным и предпочтительным испытанием является анализ распадаемости, при котором используется стандартизированное оборудование для оценки распадаемости и создается условия, установленные ведущими фармакопеями. По данному параметру требования европейской и российской фармакопеи являются идентичными.

В соответствии с требованиями европейской фармакопеи от 2014 года к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, осуществлен анализ распадаемости таблеток Улькавис® 120 мг и Де-Нол® 120 мг в дистиллированной воде (6 таблеток) и в 0,1 М соляной кислоты (18 таблеток) при температуре 37 ± 2 °С. Для прохождения испытания согласно требованиям европейской и российской фармакопеи необходимо растворение всех 6 таблеток в дистиллированной воде или чтобы минимум 16 из 18 таблеток полностью растворились в 0,1 М НСI в течение назначенного времени.

В табл. 1 представлены результаты растворения препаратов в двух средах. Как видно из представленных результатов, все испытанные таблетированные формы Улькавис® 120 мг и Де-нол® 120 мг растворились в пределах назначенного времени (не более 15 минут) в дистиллированной воде и в 0,1 М НСI.

Вспомогательные вещества. Все вспомогательные вещества, включенные в лекарственные формы препаратов Улькавис® и Де-нол®, являются хорошо известными соединениями, используемыми в таблетированных формах различных лекарственных препаратов на протяжении многих лет. Кукурузный крахмал, макрогол, повидон, полиакрилин калия, стеарат



A



B

Рисунок 4. Распадаемость лекарственных форм Улькавис® и Де-Нол® в статистических условиях при pH = 1,2: А) распадаемость лекарственных форм Улькавис и Де-Нол при t = 0 h; Б) распадаемость лекарственных форм Улькавис и Де-Нол при t = 6 h.

Таблица 1
Сравнение распадаемости таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Улькавис® и Де-Нол® в очищенной воде и в 0,1 М HCl (pH = 1,2)

Среда	Единицы	Результаты распадаемости (мин: с)		Критерии приемлемости	Количество неприемлемых результатов
		Препарат; № серии			
		Улькавис, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг D 57091	Де-Нол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг 208052014		
Вода очищенная	Среднее	05:03	04:55	Менее 15 минут	0 из 6
0,1 М HCl	Среднее	06:03	04:58	Менее 15 минут	0 из 6
	Среднее	05:44	05:28		0 из 6
	Среднее	06:17	05:38		0 из 6

магния считаются в общем не токсичными и не раздражающими слизистую ЖКТ веществами [19].

В качестве вспомогательного вещества также используется TiO_2 . Использование TiO_2 регламентировано СанПин 2.3.2.1293–03 в качестве пищевой добавки Е 171. Согласно данным диоксид титана не растворяется в желудочном соке и практически не всасывается организмом через стенки кишечника. Таким образом, двуокись титана не накапливается в тканях, полностью выводясь из организма [20]. Данное вещество широко применяется в продуктах питания в качестве пищевой добавки с кодом Е 171, а также в фармацевтических лекарственных формах для местного и перорального применения [21]. В соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака (IARC) TiO_2 является потенциально канцерогенным для человека веществом и принадлежит к группе 2В [21, 22]. Однако данная классификация базируется на результатах испытаний на токсичность, полученных на основе двух ингаляционных исследований у крыс, и не на основе исследований канцерогенности, которые были все, бесспорно, отрицательными [23, 24]. В последнее время не проводились новые соответствующие исследования, подтверждающие канцерогенный потенциал TiO_2 после перорального применения. О причинной связи канцерогенности, связанной с диоксидом титана, ни разу не сообщалось с тех пор, как диоксид титана появился на рынке более 90 лет тому назад. Поэтому, принимая во внимание все вышеизложенные факты, вспомогательные средства, присутствующие в препарате Улькавис®, предназначенном исключительно для перорального

применения, не представляют никакого дополнительного риска для пациентов, принимающих данный препарат. В течение 90 лет использования диоксида титана в фармацевтической промышленности не было выявлено негативных влияний данного соединения на здоровье человека, в частности на риск развития онкопатологии [23]. Принимая во внимание вышеизложенные факты, вспомогательные средства, присутствующие в препарате Улькавис® компании КРКА, предназначенном для перорального применения, не представляют дополнительного риска для пациентов.

Препараты висмута трикалия дицитрат в клинической практике

Висмута трикалия дицитрат в соответствии с инструкцией используется для лечения следующих патологических состояний: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *H. pylori*; синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями органов ЖКТ [24]. При этом в клинической практике висмута трикалия дицитрат в основном применяется для лечения патологии верхних отделов ЖКТ.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ являются одними из самых частых жалоб у детей и взрослых: так, жалобы диспепсического характера возникают у 25–40% населения в течение жизни [25].

К развитию диспепсических жалоб могут приводить органические

и функциональные нарушения в верхних отделах ЖКТ [23]. В основе этиопатогенеза функциональной диспепсии лежат моторные нарушения, избыточная кислотопродукция, изменение висцеральной чувствительности слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, психосоциальные факторы [26, 27]. В соответствии с V Маастрихтским консенсусом также выявляется функциональная диспепсия, ассоциированная с хеликобактериозом [28].

Диспепсические жалобы органического генеза могут быть также обусловлены целым рядом патологических состояний — НПВП-индуцированная гастропатия, токсическое воздействие химически агрессивных субстанций, в частности, алкоголя, желчных кислот, аутоиммунное поражение. При этом самой частой причиной является воспалительный процесс в слизистой желудка, инициированный инфекцией *H. pylori*. [29–31]. Хеликобактериоз является одной из самых распространенных хронических бактериальных инфекций, поражая более половины мирового населения [32–34]. *H. Pylori* вызывает хронический активный гастрит в большинстве колонизированных пациентов и является виновником возникновения большинства язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Ассоциированными с хеликобактерной инфекцией заболеваниями также являются атрофический гастрит, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [28, 35].

В настоящее время актуальной видится проблема растущей резистентности бактерии *H. pylori* к стандартным антибактериальным препаратам, входящим в схемы эрадикационной терапии [28, 36–40]. Классическая тройная 7–10-дневная эрадикационная терапия, являвшаяся ранее золотым

стандартом, признается в ряде стран недостаточно эффективной. Так, в отдельных работах приводятся данные об эффективности данного подхода менее чем у 50 % пациентов [33].

Учитывая вышеописанные негативные тенденции, важное место в современных стратегиях эрадикационной терапии занимают соединения висмута. Квадротерапия на основе висмута считается предпочтительной терапией первой линии, в особенности в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу [28, 32, 33]. Добавление висмута трикалия дицитрата к тройной терапии увеличивает вероятность эрадикации *H. pylori* более чем на 15 % [35].

Таким образом, висмута трикалия дицитрат высокоэффективен при лечении функциональных и органических патологий верхних отделов ЖКТ благодаря двойному гастропротекторному и антимикробному действию.

Заключение

Препараты висмута являются базовыми лекарственными средствами для лечения кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ. Учитывая высокую встречаемость кислотозависимых заболеваний и хеликобактерной инфекции в отечественной популяции, особенно актуальной в настоящее время видится проблема качества зарегистрированных на территории РФ таблетированных форм висмута трикалия дицитрата.

У. Худоклиным и др. в сертифицированном по европейским стандартам научно-исследовательском центре в г. Ново-Место (Словения) был проведен сравнительный анализ физико-химических и структурных свойств таблетированных форм препаратов, содержащих висмута трикалия дицитрат: оригинальное лекарственное средство Де-Нол® и дженерическое лекарственное средство Улькавис®.

В лабораторном фармакологическом исследовании были продемонстрированы схожие структурные и физико-химические свойства двух лекарственных средств. Приведенные данные свидетельствуют о сходных характеристиках процессов распада таблеток Улькавис

и Де-Нол. Это позволяет считать схожими и фармакокинетическим характеристиками этих двух препаратов и предполагать их терапевтическую эквивалентность. В то же время следует учитывать, что все основные эрадикационные схемы подразумевают кислотосупрессию до pH около 5. В этой связи было бы актуальным сравнительное изучение растворения Улькавис и Де-Нол именно при этом pH.

В клиническом исследовании использования висмута субцитрата (Улькавис®) в эрадикационных схемах была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность данного лекарственного средства [36].

Фармацевтическая эквивалентность, схожие структурные и физико-химические свойства двух таблетированных форм висмута трикалия дицитрата, продемонстрированная в клинических исследованиях терапевтическая эффективность препарата Улькавис® являются залогом терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного средства Улькавис®, производимого компанией KRKA с референсным лекарственным средством Де-Нол®, производимого компанией «Астеллас».

Список литературы

1. Lambert J.R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11 Suppl. 1: 27–33.
2. Lee S.P. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 185: 1–6.
3. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K.D. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, DE-NOL). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982; 80: 11–6.
4. Konturek S.J. Gastroprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralofate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987; 28: 201–205.
5. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res.* 2007; 40 (4): 267–74.
6. Marcus E.A., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42 (7): 922–33. www.fda.gov/Drugs/default.htm.
7. fzr.ru/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennykh-sredstv-61-fz Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 28.12.2017).
8. Wagstaff A.J., Benfield P., Monk J.P. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs.* 1988; 36 (2): 132–57.
9. Ilgaz Akseli, Girindra N. Mani, Cetin Cetinkaya, Non-destructive acoustic defect detection in drug tablets. *International Journal of Pharmaceutics.* Volume 360, Issue 1, 2008, 65–76.
10. Steven Y., Jonathan R., Charlotte M. et al. Physical Appearance Preferences for Oral Solid Dosage Formulations. *Colorcon Inc., Harleysville.* 2009.
11. Aulton E. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 3rd ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 2007.

13. Mahato I. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery.* CRC; London: Taylor & Francis [distributor], Boca Raton, Fla, 2007.
14. Allen L.V., Nicholas G., Howard C. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
15. Neilly J., Andrew D. Pharmaceutical compliance applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy. *Journal of GXP Compliance* 13.3 (2009): 38–44.
16. Heintz R. *Visualizing Content Distribution in Tablets with Raman Imaging.* Thermo Fisher Scientific, Madison, WI, USA, 2008.
17. Al-Gousous, Langguth P. Oral solid dosage form disintegration testing — the forgotten test. *Journal of pharmaceutical sciences* 104.9 (2015): 2664–2675.
18. Uebbing L. Justification of disintegration testing beyond current FDA criteria using in vitro and in silico models. *Drug design, development and therapy.* 2017. 11: 1163.
19. fda.gov/search?q=drugs%40fda%3A+fda+approved+drug+products&client.
20. Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food Additive; EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) ADOPTED: 28 June 2016 doi: 10.2903/j.efsa.2016.454. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4545/epdf>
21. Trochimowicz H. J., Lee K. P., Reinhardt C. F. Chronic inhalation exposure of rats to titanium dioxide dust. *J Appl Toxicol.* 1988; 8 (6): 383–5.
22. Bernard B. K., Osheroff M. R., Hofmann A. Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 29 (4): 417–429.
23. Konturek S.J. Gastroprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralofate. Role of endogenous prostaglandins. *Gut.* 1987; 28: 201–205.
24. Ge R., Sun H. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res.* 2007; 40 (4): 267–74.
25. Annex 2- Comments and Response to Comments on CLH Proposal on Titanium dioxide. ECHA 2016. Доступно на: <https://echa.europa.eu/documents/10162/4f-d87a5d-e671-43e4-a3b8-30e51a723107>.
26. https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1923.htm.
27. Overland M. K. Dyspepsia. *Med Clin North Am.* 2014; 98 (3): 549–64.
28. Lacy B.E., Jones M.P. Treating Functional Dyspepsia: What are Your Options? International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders. 2012.
29. Wallace J.L., Sharkey K.A. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease (Chapter 54). In: Goodman & Gilman's *Pharmacological Basis of Therapeutics* — 12th Ed. Editor: Brunton L.L. McGraw-Hill, 2011. 1310–1322.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan; 66 (1): 6–30.
31. Gastritis. In: *The Merck Manual — Professional Edition.* Whitehouse Station, N.J., U.S.A.: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.; c2014 [cited 2014 Oct 1]. Доступно на: http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal_disorders/gastritis_and_peptic_ulcer_disease/overview_of_gastritis.html. p. 1–3.
32. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2001; 15 (9): 591–598.
33. Lambert J.R. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 185: 13–21.
34. William D., Chey M. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212–238.
35. Luther J., Higgins P.D., Schoenfeld P.S. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol.* 2009; 105 (1): 65–73.
36. Carlo A., Naoki C., Sander V. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51–69.
37. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Eng J Med.* 2002; 347 (15): 1175–86.
38. Щербаков П. А., Кааланчук Т. Н., Архипов А. А. Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах. *Медицинский совет.* 2016. 17. 8–15.

УЛЬКАВИС®

висмута трикалия дицитрат

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг

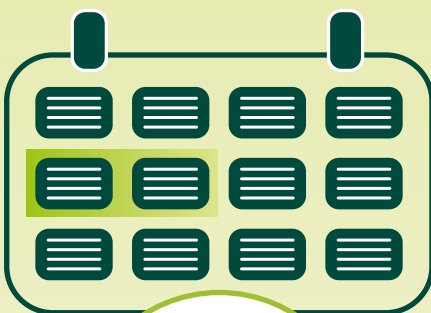


НЕ ПОЗВОЛЯЙТЕ ГАСТРИТУ ОГРАНИЧИВАТЬ ВАШУ ЖИЗНЬ!

Способ применения:¹



За **30** минут
до еды
с небольшим
количеством
воды



Курс лечения
4-8
недель



Дозировка
по назначению
врача согласно
инструкции по
медицинскому
применению



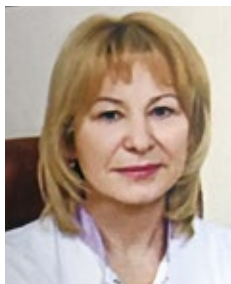
Узнайте больше на сайте
www.ulcavis.ru



Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис®

 **KRKA**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



А. Г. Шулешова

Холангиоскопия в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков

А. Г. Шулешова, д.м.н., проф. кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии¹

Н. В. Фомичева, врач-эндоскопист²

Д. Н. Ульянов, к.м.н., доцент кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии¹

А. С. Балалыкин, д.м.н., проф. кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии¹

Д. В. Данилов, к.м.н., ассистент кафедры хирургии с курсами эндоскопии и детской хирургии^{1,2}

М. И. Розовский, зав. эндоскопическим отделением³



Д. Н. Ульянов



Д. В. Данилов

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента России, г. Москва

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, г. Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы

Cholangioscopy in diagnosis of diseases of extrahepatic bile ducts

A. G. Shuleshov, N. V. Fomicheva, D. N. Ulyanov, A. S. Balalykin, D. V. Danilov, M. I. Rozovsky

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, City Clinical Hospital No. 51; Moscow, Russia

Резюме

Представлен анализ диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков у 115 пациентов. С диагностической целью им выполнены ЭРХПГ, ЭПТ, холангиоскопия. Метод прямой визуализации слизистой желчных протоков позволяет выявить эндоскопические признаки стриктур. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных стриктур желчных протоков с использованием холангиоскопии сложновыполнима. Тем не менее нам удалось выявить некоторые типичные признаки для злокачественных стриктур, включающих в себя изъязвление и инфильтрацию слизистой оболочки, нерегулярность сосудистого рисунка, асимметричность стриктуры.

Ключевые слова: ЭРХПГ, холангиоскопия, холангиокарцинома, ЭПТ.

Summary

An analysis of the diagnosis of extrahepatic bile duct diseases in 115 patients is presented. With the diagnostic purpose they performed ERCP, EPT, cholangioscopy. The method of direct visualization of the mucous membrane of the bile ducts allows you to identify endoscopic signs of strictures. Differential diagnosis of benign and malignant strictures of the bile ducts using cholangioscopy is difficult. Nevertheless, we were able to identify some typical signs for malignant strictures, including ulceration and mucosal infiltration, vascular pattern irregularity, stricture asymmetry.

Key words: ERCP, cholangioscopy, cholangiocarcinoma, EPT.

Диагностика причин механической желтухи и ее лечения продолжает являться одной из самых сложных и актуальных проблем ургентной хирургии. Основными причинами механической желтухи являются желчные камни и стриктуры желчных протоков различного генеза.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) диагностируется у 10–20% взрослого населения [1, 2, 3]. В последнее время отмечается тенденция к увеличению количества больных ЖКБ [4]. Рост

заболеваемости, в свою очередь, сопровождается увеличением частоты осложненных форм желчнокаменной болезни, в частности холедохолитиаза [5, 6, 7].

Часто встречается рубцовый стеноз БДС в сочетании с холедохолитиазом, особенно микролитами (конкрементами, не превышающими в размере 3 мм). Микролиты, мигрируя с током желчи через канал БДС, травмируют его слизистую, вызывая воспаление желчных путей и спазм сфинктерного аппарата.

Доброкачественная этиология стриктур включает в себя: воспаление (в частности сопровождающее первичный склерозирующий холангит), острый панкреатит со сдавлением желчного протока отечной головкой, хронический псевдотуморозный панкреатит, ятрогению (ранение, коагуляционная травма или перевязка магистрального желчного протока), паразитарную инвазию.

Последствия интраоперационных повреждений желчных протоков, осо-

бенно не замеченных во время операции, могут быть катастрофически, часто являются причиной смерти после дальнейших реконструктивных операций или при благоприятном исходе повторных операций могут вызывать инвалидизацию молодого, трудоспособного пациента.

Доброкачественные опухоли внепеченочных желчных протоков встречаются редко. Это папилломы, аденомы, фибромы, липомы, полипы и гранулемы. Есть единичные описания доброкачественных кистозных изменений стенки желчных протоков, вызывающих интермиттирующую обтурационную желтуху. Доброкачественные опухоли в большинстве случаев небольшие, и клинически они никак не проявляются. Лишь некоторые из них становятся причиной обтурационной желтухи, чаще аденома Фатерова сосочка.

Злокачественные процессы, приводящие к желчным стриктурам, следующие: опухоли зоны головки поджелудочной железы, рак желчного пузыря, а также метастазирование в ворота печени. Встречаются и такие крайне редкие состояния, как лимфома желчного пузыря и метастазирование рака легкого в желчный проток [8], которые также могут привести к механической желтухе.

Среди злокачественных опухолей ВЖП чаще всего встречаются медуллярные аденокарциномы с различной степенью дифференциации. Некоторым присущ характер скирра. Инфильтративно-растущие карциномы преобладают в собственно протоках, папиллярные формы — в области сосочка. Пораженный проток или сужен кольцеобразной злокачественной стриктурой, или закрыт выступающей опухолью.

Стриктуры, сходные с рубцовыми, дает так называемая склерозирующая карцинома, сопровождающаяся выраженным реактивным рубцеванием окружающей ткани. Она растет медленно и поздно метастазирует. Часто ее трудно макроскопически отличить от доброкачественного склерозирующего холангита. Опухоли внепеченочных протоков чаще всего образуются на слиянии ВЖП, в месте отхождения пузырного протока, в терминальном

отделе протока с сосочком; в эту область также прорастает карцинома ГПЖ, поражающая желчный проток вторично.

Карциномы ВЖП инфильтрируют их стенки, превращая проток в ригидную трубку, и разрастаются главным образом в проксимальном направлении. Они распространяются также и по лимфатическим путям и лишь позже поражают метастазами печень. Карциномы терминального отдела холедоха и сосочка могут прорасти в ГПЖ, но чаще бывает наоборот.

Карциноме поджелудочной железы больше свойственно прорастание в окружающие ткани и распространение за пределы органа, воспалению поджелудочной железы — некрозы Бальцера и инфильтрация.

Несмотря на прогресс в развитии онкологии и хирургии, рак поджелудочной железы (ПЖ) остается одним из самых тяжелых заболеваний с неблагоприятным исходом.

В большинстве случаев рак ПЖ локализуется в ее головке (63,8%), реже поражается тело (23,1%) и еще реже — хвост (7,2%), в остальных 5,9% случаев встречаются сочетание поражения, иногда распространяющееся на всю железу.

Аденокарцинома ПЖ быстро инфильтрирует окружающие ткани и рано метастазирует. Отдаленные метастазы обнаруживаются во время операции у 43,4% больных, стадивированных по данным предоперационного обследования как M₀. Клинически даже ранние раки ПЖ являются биологически поздними.

Протоковые карциномы БДС отличаются небольшими размерами и инфильтративной формой роста, быстро стенозируют общий желчный и панкреатический протоки, манифестируя желтухой и симптомами панкреатита.

Успехи, достигнутые в улучшении результатов диагностики и лечения заболеваний ВЖП в последние годы, не решили всех связанных с ними вопросов, особенно, что касается холангиокарциномы. Ошибки и неточности, несвоевременность диагностики заболеваний ВЖП до настоящего времени обуславливают большое количество неудовлетворительных результатов лечения органов билиарной зоны.

Основным методом диагностики и лечения заболеваний внепеченочных желчных протоков является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Лишь в США ежегодно выполняются около 500 тыс. ретроградных вмешательств. ЭРХПГ обеспечивает изучение анатомии билиарного дерева, его анатомических изменений, стриктур и внутрипротоковых дефектов. Однако данная технология не позволяет дифференцировать биологическую природу повреждений желчных протоков и определить их внутрипротоковое распространение. Кроме того, исследование не дает информации о поражениях слизистой органов билиарной системы, которые не проникают в просвет органа [9, 10, 11, 12, 13]. ЭРХПГ с выполнением эндоскопической папиллотомии (ЭПТ) применяется как с диагностической, так и лечебной целью и является наиболее функциональным методом лечения заболеваний внепеченочных желчных протоков [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

В конце 1990-х годов и в начале нового тысячелетия достижения в области технологий визуализации привели к созданию видеохолангиоскопов с улучшенным качеством изображения и возможностью визуализации в NBI-спектре [18, 19].

Одним из показаний к выполнению холангиоскопии является наличие дефектов заполнения протоков при проведении ЭРХПГ и их оценка. На данный момент остается спорным вопрос о выполнении холангиоскопии в условиях заполненного протока контрастным веществом. Группа авторов провела эксперимент по оценке качества изображения, получаемого при выполнении холангиоскопии в условиях контрастного заполнения и в солевом растворе (близком по составу к естественному состоянию протоков). Авторы показали, что контраст и солевая смесь не оказывают существенного влияния на качество изображения. Основываясь на этих фактах, авторы призывают к использованию внутрипротокового контраста до выполнения холангиоскопии, если это необходимо для определения локализации поражения [20]. Некоторые авторы сообщают, что инсуффляция углекислого газа повышает качество изображения

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и возрасту в ОГ (n = 41)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
16–30	–		1	2,4	1	2,4
31–60	3	7,3	4	9,8	7	17,1
61–74	6	14,6	6	14,6	12	29,3
75–93	10	24,4	11	26,8	21	51,2
Итого	19	46,3	22	53,7	41	100

Таблица 2
Распределение пациентов по полу и возрасту в КГ (n = 74)

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент	Абс.	Процент
16–30	–	–	1	1,4	1	1,4
31–60	9	12,2	8	10,8	17	23,0
61–74	10	13,5	14	18,9	24	32,4
75–93	15	20,3	17	23,0	32	43,2
Итого	34	45,9	40	54,1	74	100

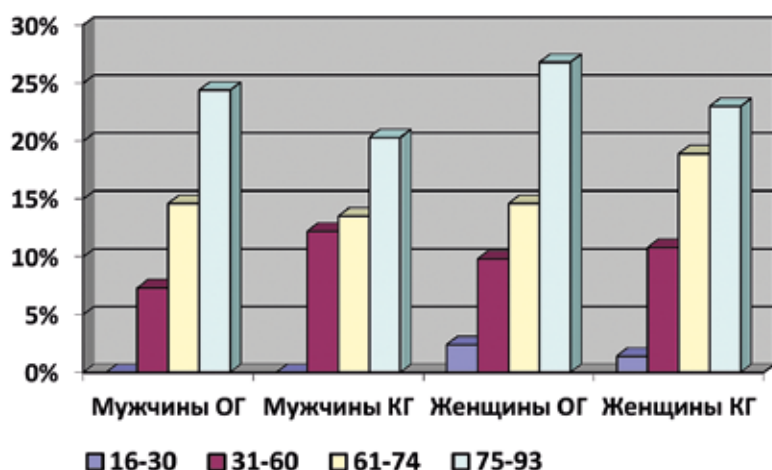


Рисунок 1. Сравнение пациентов первой и второй групп по полу и возрасту (n = 115).

желчных протоков и дает возможность выполнить качественную диагностику и различную степень поражения протоков [21].

Проведение холангиоскопии позволяет визуализировать область стриктуры, а затем выполнить прицельную биопсию, браш-цитологию и тонкоигольную аспирацию, используя для этого различные инструменты [22, 23, 24, 25, 26].

Известно, что наличие прерывисто дилатированных и изогнутых кровеносных сосудов (так называемых опухолевых сосудов) вследствие неоваскуляризации в области панкреатической или билиарной стриктуры является показате-

лем злокачественности. Опухолевые сосуды могут быть выявлены при прямой визуализации холангиоскопом. Внутрипротоковые узлы или образования также могут быть показателем злокачественного поражения и легко выявляются при холангиоскопии. Однако опухолевые сосуды и внутрипротоковые образования могут быть оценены только у небольшого числа злокачественных стриктур. Некоторые типы холангиокарцином вовлекают подслизистую оболочку стенки ЖП и не могут быть выявлены при холангиоскопии, которая визуализирует лишь поверхностный слой.

Билиарные стриктуры, вызванные экстрапросветной компрессией, на-

пример, при раке ПЖ, не могут быть диагностированы при холангиоскопии до поздней стадии, когда появляются опухолевая инфильтрация и пенетрация стенки ЖП.

Цель исследования: выявить характерные макроскопические признаки стриктур ВЖП злокачественного и доброкачественного генеза. Установить их диагностическую ценность.

Материалы и методы

Проанализировано 115 пациентов со стриктурами общего желчного протока. Пациенты разделены на две группы: О — 41 пациент (мужчин 46,3%, женщин 53,7%), средний возраст которых $66,0 \pm 6,8$ года и КГ — 74 пациента (мужчин 48,7%, женщин 51,3%), средний возраст которых $67,0 \pm 9,1$ года. Пациентам ОГ выполнена ЭРХПГ + ХС + биопсия с последующим сравнением результатов с данными морфологического исследования послеоперационного или секционного материалов. Пациентам КГ выполнена ЭРХПГ с биопсией из зоны стриктуры под рентгенологическим контролем (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что в группе преобладали пациенты возрастной группы от 75 до 93 лет (51,2%). Женщины составили большинство (53,7%).

Распределение пациентов второй группы по полу и возрасту показано в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в группе преобладали пациенты возрастной группы от 75 до 93 лет (43,2%). Женщины составили большинство (54,1%). Мужчины преобладали в возрастной группе от 31 до 60 лет (12,2%). Сравнение пациентов ОГ и КГ групп представлено на рис. 1.

Статистическая обработка данных не продемонстрировала достоверной разницы в распределении пациентов обеих групп по полу и возрасту ($p > 0,05$), отсюда следует, что пациенты ОГ и КГ групп сопоставимы.

Эндоскопические исследования и манипуляции проводились эндоскопами с боковым расположением оптической системы TJF-160VR на базе видеосистемы EXERA II фирмы Olympus (Япония). Прицельная биопсия БДС выполнялась стандартными биопсионны-

ми щипцами из прилагаемых к эндоскопам стандартных наборов эндоскопических инструментов. Катетеризация устья БДС и контрастирование протоковых систем выполнялись катетерами фирмы Olympus (Япония) из составленного нами набора катетеров с различными вариантами формы дистального конца, в том числе с наличием рентгенконтрастной маркировки кончика.

Основной целью транспапиллярной холангиоскопии являются визуализация и уточнение состояния слизистой внепеченочных желчных протоков

Холангиоскопию выполняли перорально и интраоперационно во время полостных или лапароскопических операций на органах панкреатобилиарной зоны.

Пероральная холангиоскопия выполнялась при помощи дочернего аппарата baby-score (рис. 2) и ультратонким (трансназальным) гастроскопом Olympus GIF N 180.

Первым этапом, являющимся залогом успеха в выполнении транспапиллярной холангиоскопии, является адекватно выполненная папиллотомия. Однако для проведения ультратонкого (трансназального аппарата) в ряде случаев папиллотомного разреза недостаточно. У части больных перед проведением ультратонкого аппарата выполнялась баллонная дилатация терминального отдела холедоха с использованием баллонов-дилататоров фирмы Boston Scientific диаметром 12 мм.

В нашем исследовании выполнены 22 холангиоскопии аппаратом baby-score. Особенностью выполнения холангиоскопии данным способом является продвижение аппарата при помощи работы дистального конца дуоденоскопа и в меньшей степени подъемником, так как тонкую «рубашку» аппарата крайне легко повредить. После проведения аппарата в холедох, аспираторовали желчь и контрастное вещество, или в некоторых случаях заполняли проток водой через инструментальный канал холангиоскопа с целью повышения качества визуализации.

Холангиоскопия с использованием ультратонкого аппарата выполнена нами у 52 пациентов. Биопсия через холангископ проводилась биопсионными щипцами FB-39Q-1 фирмы Olympus.



А

Рисунок 2. Дочерний холангископ (baby-score): А — дистальный конец дочернего аппарата, проведенный через канал дуоденоскопа; Б — общий вид дуоденоскопа и дочернего холангископа.



Б

В ЦКБ применяется модифицированная и усовершенствованная нами методика выполнения холангиоскопии при помощи проведения ультратонкого аппарата в двенадцатиперстную кишку. В работе использовали расположение пациента лежа на левом боку или на животе. Такое положение позволяет достичь уровня БДС на максимально коротком расстоянии без образования дополнительной петли в просвете желудка. Кроме того, данное положение позволяет свободно манипулировать рукояткой эндоскопа. Транспапиллярная ХС выполнялась непосредственно во время проведения ЭРХПГ в рентген-операционной под наркозом. Основными ориентирами при осмотре внепеченочных желчных протоков являются зона отхождения пузырного протока и зона бифуркации.

Методика выполнения транспапиллярной ХС при помощи ультратонкого аппарата начинается с проведения эндоскопа в пищевод, желудок. При достижении привратника аппарат с небольшой ротацией по часовой стрелке подтягивается на себя с одновременной десуффляцией. Целью данной манипуляции является близкое расположение аппарата к малой кривизне и достижение луковицы ДПК на максимально коротком расстоянии.

Результаты собственных исследований

Попытка выполнения транспапиллярной холангиоскопии произведена 77 пациентам во время ЭРХПГ, дополненной ЭПТ. В восьми случаях выполнение холангиоскопии оказалось техни-

чески неосуществимо вследствие деформации ТОХ на фоне дивертикулов зоны БДС. В итоге транспапиллярная холангиоскопия оказалась удачной у 69 пациентов. Интраоперационная холангиоскопия выполнена пяти пациентам через холедохотомическое отверстие во время полостных операций. Таким образом, холангиоскопию удалось выполнить 74 (34,7%) пациентам.

Сравнение результатов холангиоскопии проведено в группе из 69 пациентов с наличием стенозов желчевыводящих протоков (табл. 3).

Во время холангиоскопии производилась визуальная оценка ОЖП. Оценивались следующие признаки: деформация просвета, наличие фибрина и оценка содержимого (микрولиты, сладж и конкременты), отек и гиперемия, эрозии, изъеденность слизистой, нарушение сосудистого рисунка, наличие полиповидных разрастаний, инфильтрация стенок. Во время исследования производилось взятие биопсийного материала для морфологической верификации изменений эпителия желчных протоков.

Анализ данных табл. 3 показал, что у пациентов со злокачественными стриктурами чаще выявляются асимметричная деформация просвета (50,7%), отек и гиперемия слизистой (47,8%), нарушение сосудистого микрорельефа (44,9%), инфильтрация стенки холедоха (36,2%) и изъязвление слизистой (15,9%), что достоверно превышает аналогичные показатели пациентов с доброкачественными стриктурами ($p < 0,05$). Среди пациентов с доброкачественными стриктурами достоверно чаще встреча-

Таблица 3
Распределение больных с синдромом механической желтухи в зависимости от генеза стриктуры и выявленных макроскопических изменений слизистой ОЖП (n = 69)

Патология (n = 69)	Визуальные изменения, n (частота встречаемости изменений слизистой ВЖП)									
	Деформация просвета (n = 69)		Фибрин (n = 43)	Отек, гипе- ремия (n = 57)	Нарушение сосудисто- го микро- рельефа (n = 35)	Инфиль- трация стенки (n = 30)	Изъязвле- ние слизи- стой (n = 12)	Полипо- видные разраста- ния (n = 1)	Микроли- ты / складж (n = 31)	Эласти- ность (n = 33)
	Асимме- тричная (n = 36)	Симмет- ричная (n = 33)								
Злокачественные стриктуры (n = 36)	35* (50,7%)	2 (2,9%)	16 (23,2%)	33* (47,8%)	31* (44,9%)	25* (36,2%)	11* (15,9%)	1 (1,5%)	–	3 (4,3%)
Доброкачествен- ные стриктуры (n = 33)	1 (1,5%)	31* (44,9%)	27* (39,1%)	19 (27,5%)	4 (5,8%)	5 (7,2%)	1 (1,5%)	–	26 (37,7%)	30* (43,5%)

Примечание: * — различия достоверны (p < 0,05).

Таблица 4
Диагностическая значимость изменения просвета ОЖП в виде асимметричной стриктуры

Параметры	n = 36
Истинно положительный результат	33 (91,7 ± 4,6%)
Ложноположительный результат	1 (2,8 ± 2,8%)
Ложноотрицательный результат	1 (2,8 ± 2,8%)
Истинно отрицательный результат	1 (2,8 ± 2,8%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	97,1%
Диагностическая специфичность	50,0%
Прогностическая ценность положительного результата	97,1%
Прогностическая ценность отрицательного результата	50,0%
Общая точность теста	94,4%

Таблица 5
Диагностическая значимость визуальных изменений слизистой ОЖП в виде изъязвления в диагностике злокачественных стриктур

Параметры	n = 12
Истинно положительный результат	10 (83,3 ± 10,7%)
Ложноположительный результат	0
Ложноотрицательный результат	1 (8,3 ± 8,0%)
Истинно отрицательный результат	1 (8,3 ± 8,0%)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	90,9%
Диагностическая специфичность	100%
Прогностическая ценность положительного результата	100%
Прогностическая ценность отрицательного результата	50,0%
Общая точность теста	91,7%

ются симметричная деформация просвета (44,9%), эластичность стриктуры (43,5%) и фибрин в виде нитей на стенках и в просвете протока (39,1%) (p < 0,05). Кроме того, у 26 (37,7%) больных с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков выявлены мелкие камни, не визуализированные по данным холангиограммы.

Результаты исследования диагностической ценности макроскопических признаков злокачественных стриктур

Среди обследованных нами больных холангиоскопия выполнена 36 пациентам со злокачественными стриктурами ВЖП. Большую часть (69,4%) составили пациенты, страда-

ющие раком поджелудочной железы. Холангиокарцинома выявлена у 30,5% больных.

В случае асимметричной деформации просвета злокачественный генез стриктуры заподозрен у 34 больных, у 33 из них впоследствии подтвержден гистологически (ИП). У одного пациента заподозренная злокачественная стриктура на фоне асимметричной деформации просвета не подтвердилась морфологически (ЛП). Данные представлены в табл. 4.

Рассчитанные нами диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 97,1; 50,0 и 94,4% соответственно.

У 57 пациентов также отмечены воспалительные изменения слизистой в виде отека, гиперемии и контактной кровоточивости. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность признака составили 87,9; 79,2 и 84,2% соответственно.

Следующим этапом в диагностике злокачественных стриктур оценивался *сосудистый микро-рельеф ОЖП*. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность признака составили 90,3; 75,5 и 88,6% соответственно.

У 23 больных с *инфильтрацией стенки холедоха* заподозрен злокачественный генез стриктуры, впоследствии подтвержденный у 22 пациентов (ИП). У одного больного злокачественный генез стриктуры не подтвердился морфологически (ЛП). Таким образом, диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 88,0; 80,0 и 86,7% соответственно.

Таблица 6

Диагностическая значимость симметричной деформации просвета ОЖП в диагностике доброкачественных стриктур

Параметры	n = 33
Истинно положительный результат	29 (87,9 ± 5,7 %)
Ложноположительный результат	1 (3,0 ± 3,0 %)
Ложноотрицательный результат	2 (6,1 ± 4,1 %)
Истинно отрицательный результат	1 (3,0 ± 3,0 %)
Диагностическая ценность теста	
Диагностическая чувствительность	93,5 %
Диагностическая специфичность	50,0 %
Прогностическая ценность положительного результата	96,7 %
Прогностическая ценность отрицательного результата	33,3 %
Общая точность теста	90,9 %

При холангиоскопии у пациентов со злокачественными стриктурами ОЖП выявлены изменения слизистой холедоха в виде изъязвления и ее «изъеденности» (табл. 5).

Как показано в табл. 5, изменение слизистой оболочки в виде изъязвления и «изъеденности» выявлено у 12 больных. Злокачественный генез стриктуры заподозрен у 10 больных и подтвержден впоследствии гистологически (ИП). У одного больного с доброкачественной стриктурой выявлено изъязвление слизистой терминального отдела холедоха, подтвержденное впоследствии морфологически (ИО).

Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 90,9; 100 и 91,7% соответственно.

Результаты исследования диагностической ценности макроскопических признаков доброкачественных стриктур ОЖП

Среди обследованных нами пациентов холангиоскопия выполнена 33 больным с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков. Большую часть (56,5%) составили пациенты с воспалительными стриктурами на фоне длительного камненосительства. Ятрогенные стриктуры выявлены у 6,5% пациентов. Псевдотуморозный панкреатит и ПСХ как причина стриктуры выявлены в равном количестве у 4,3% пациентов.

В случае симметричной деформации доброкачественный генез стриктуры заподозрен у 30 больных, у 29 из них впоследствии подтвержден гистологически (ИП). У одного пациента выявлена злокачественная стриктура на фоне симметричной деформации просвета (ЛП).

Рассчитанная нами диагностическая чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС) и общая точность теста (ОТ) составили 93,5; 50,0 и 90,9% (табл. 6).

У 43 пациентов отмечался *фибрин в виде нитей* на стенках и в просвете протока, что, по-видимому, обусловлено проявлением воспаления на фоне длительного нарушения желчеоттока. Диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 70,4; 75,0 и 72,1% соответственно.

Также оценивалась *жесткость* стриктуры на основании эффективности выполненной баллонной дилатации и бужирования аппаратом. Баллонная дилатация считалась эффективной при расширении просвета протока на одну треть или при возможности прохождения аппаратом зоны стриктуры при помощи бужирования. В случае неэффективности данных манипуляций стриктуру считали *ригидной*. При оценке *эластичности* стриктуры диагностическая чувствительность, специфичность и общая точность теста составили 90,0; 33,3 и 84,8% соответственно.

Заключение

У больных с заболеванием внепеченочных желчных протоков холангиоскопия позволяет получить прямую визуализацию билиарного дерева. Дифференциация между доброкачественными и злокачественными стриктурами желчных протоков с использованием холангиоскопии сложновыполнима. Тем не менее нам удалось выявить некоторые типичные признаки для злокачественных стриктур, включающих в себя изъязвление и инфильтрацию слизистой оболочки, нерегулярность сосудистого рисунка, асимметричность стриктуры. Для асимметричной деформации просвета ДЧ, ДС и ОТ составили 97,1; 50,0 и 94,4% соответственно; для воспалительных изменений — 87,9; 79,2 и 84,2% соответственно; для нарушений сосудистого микрорельефа ДЧ — 90,3%; ДС — 75,5% и ОТ — 88,6% соответ-

ственно; для инфильтрации стенки ОЖП ДЧ — 88,0%; ДС — 80,0% и ОТ — 86,7% соответственно, а для «изъеденности» слизистой оболочки ОЖП ДЧ — 90,9%; ДС — 100%; ОТ — 91,7% соответственно.

Для стриктур доброкачественного генеза характерны: симметричная деформация просвета — диагностическая ценность данного признака составляет: ДЧ — 93,5%, ДС — 50,0% и ОТ — 90,9%; эластичность стриктуры — диагностическая ценность данного признака составляет: ДЧ — 90,0%, ДС — 33,3% и ОТ — 84,8% и наличие фибрина в просвете и по стенкам — диагностическая ценность данного признака составляет: ДЧ — 70,4%, ДС — 75,0% и ОТ — 72,1%.

Во время холангиоскопии выполняются более прицельно щипцовая биопсия и браш-цитология, что позволяет идентифицировать генез стриктуры внепеченочных желчных протоков.

Список литературы

1. Васильев А. Ю., Роль магнитно-резонансной холангиографии при холедохолитиазе и стенозирующих поражениях общего желчного протока / А. Ю. Васильев, А. А. Иванчиков // Казанский медицинский журнал. — 2004. — 2–24.
2. Fukuda Y. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions / Y. Fukuda, T. Tsuyuguchi, Y. Sakai // Gastrointestinal Endoscopy. — 2005. — 62 (3). P. 374–382.
3. Uchiama K. Prognosis after treatment of patient with choledocholithiasis / K. Uchiama, K. Lony-tesum, H. Onisi // Annals of surgery. — 2003. 0238 (1). — P. 97–102.
4. Дадвани С. А. Желчнокаменная болезнь / П. С. Ветшев, А. М. Шулуток, М. И. Прудков. — М.: Геотар-Медиа, 2009. — 178 с.
5. Алиев Ю. Г. Миниинвазивные вмешательства в хирургическом лечении осложне-

- ний желчнокаменной болезни // Ю.Г. Алиев // Хирургия. Журнал им. И.И. Пирогова.— 2013.— № 5.— С. 73–75.
6. Артемов А.В. Роль магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, выполняемой на МР томографе с индукцией магнитного поля 0,5 Тл, в современном алгоритме инструментальной диагностики заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Медицинская визуализация.— 2008.— № 2.— С. 18–24.
 7. Галлингер Ю.И. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов // Ю.И. Галлингер, М.В. Хрустаева.— М., 2006.— 34 с.
 8. Chen Y.K. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos) // Y.K. Chen, M.A. Parsi, K.F. Binmoeller et al. // Gastrointestinal Endoscopy.— 2011.— 74 (4).— P. 805–814.
 9. Дайырбеков О.Д. Эндобилиарное стентирование в лечении рубцовых и опухолевых стриктур желчных протоков // О.Д. Дайырбеков, Н.А. Жанталинова, Д.С. Токсанбаев и соавт. // Вестник хирургии Казахстана.— 2014.— № 3.— С. 7–9.
 10. Долгушин Б.И. Антеградные эндобилиарные вмешательства в онкологии // Б.И. Долгушин, А.М. Нечипай и соавт. // Москва: Практическая медицина.— 2005.— 175 с.
 11. Фомичева Н.В., Шулешова А.Г., Ульянов Д.Н., Данилов Д.В. Диагностика и лечение при синдроме механической желтухи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2017.— № 4.— С. 27–34.
 12. Ульянов Д.Н., Балалыкин А.С., Гвоздик В.В., Шулешова А.Г., Фомичева Н.В. Нетипичная эндоскопическая папиллотомия. М.: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.— 2017.— 38 с.
 13. Шулешова А.Г., Балалыкин А.С., Данилов Д.В., Фомичева Н.В. Результаты рентгено-эндоскопической диагностики заболеваний внепеченочных желчных протоков // Медицинский алфавит.— 2018 г.— № 20 (357).— С. 42–47.
 14. Старков Ю.Г. Временное эндоскопическое стентирование желчных протоков // Ю.Г. Старков, Е.Н. Солоднина, К.В. Шишин // Хирургия.— 2007.— № 6.— С. 20–25.
 15. Стручков Ю.В. Хирургическое лечение больных с холестазом, вызванным доброкачественными заболеваниями большого дуоденального сосочка // Стручков Ю.В., Зубрицкий В.Ф., Воротынцева А.С. // Военно-медицинский журнал.— 2007.— № 10.— С. 56–57.
 16. Ульянов Д.Н. Эндоскопические транспиллярные операции на панкреатических протоках // Д.Н. Ульянов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2010.— № 8.— 70–76 с.
 17. Ульянов Д.Н. Эндоскопическая холангоскопия в лечении холангиолитиаза // Д.Н. Ульянов, О.С. Васнев, М.А. Амеликин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2011.— № 4.— 75–80 с.
 18. Iqbal S. Cholangiopancreatography for targeted biopsies of the bile and pancreatic ducts // S. Iqbal, P.D. Stevens // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.— 2009.— Vol. 19.— № 4.— P. 567–577.
 19. Itoi T. Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography // T. Itoi, H. Neuhaus, Y.K. Chen // Gastrointestinal Endoscopy Clinical. N. Am.— 2009.— № 19.— P. 557–566.
 20. Jae Myoung Choi Comparative Study on the Efficacy of Covered Metal Stent and Plastic Stent in Unresectable Malignant Biliary Obstruction // Jae Myoung Choi, Jin Hong Kim, Soon Sun Kim A // Clinical Endoscopy.— 2012.— 45 (1).— P. 78–83.
 21. Uchiama K. Prognosis after treatment of patient with choledocholithiasis // K. Uchiama, K. Lonytesum, H. Onisi // Annals of surgery.— 2003. 0238 (1).— P. 97–102.
 22. Higashizawa T. Biliary guidewire facilitates bile duct biopsy and endoscopic drainage // T. Higashizawa, K. Tamada, Tomiyama // Journal of Gastroenterology and Hepatology.— 2002.— 17.— P. 332–336.
 23. Kim J.H. Clinical feasibility and usefulness of CT fluoroscopy-guided percutaneous transhepatic biliary drainage in emergency patients with acute obstructive cholangitis // J.H. Kim. // Korean J Radiol.— 2009. 10 (2).— P. 144–149.
 24. Moreno Luna L.E. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures // Moreno Luna L.E., B. Kipp, K.C. Halling et al. // Gastroenterology.— 2006.— 131 (4). P. 1064–1072.
 25. Othman M.O. Confocal laser endomicroscopy: is it prime time? // M.O. Othman, M.B. Wallace // Journal of Clinical Gastroenterology.— 2011.— Vol. (45).— № 3.— P. 205–206.
 26. Parsi M.A. Peroral Cholangioscopy Guided Stone Therapy -Report of an International Multicenter Registry // M.A. Parsi, H. Neuhaus et al. // Gastrointestinal Endoscopy.— 2008; 67: AB 102.

Для цитирования. Шулешова А.Г., Фомичева Н.В., Ульянов Д.Н., Балалыкин А.С., Данилов Д.В., Розовский М.И. Холангиоскопия в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — 6 (381). — С. 30–36.



XVI научно-практическая конференция

ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Тематическая выставочная экспозиция

Ассоциация ревматологов России

Московский клинический научный центр

Европейский медицинский центр

Патронат

Цель конференции

Информирование специалистов отрасли о современных достижениях в области ревматологии, результатах научных исследований московских ревматологов, обмен практическим опытом в области клинической ревматологии.

Основные тематические направления конференции

- Вопросы этиологии и патогенеза ревматических заболеваний;
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Москве и России;
- Проблемы диагностики и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний у детей и взрослых;
- Вопросы лечения ревматологических больных (детей и взрослых);
- Прогнозирование течения ревматических болезней;
- Медицинская и медико-социальная реабилитация ревматологических пациентов;
- Смежные проблемы ревматологии и внутренних болезней.

Доклады и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов, а также врачи ведомственных систем здравоохранения. Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов современных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии; средств медицинского назначения, используемых в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата; аппаратуры и инструментов, используемых в диагностике и лечении ревматических болезней.

Вход на мероприятие свободный

Организатор: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1

Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)

E-mail: info@imfd.ru

Сайт: www.imfd.ru



Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма



А. И. Парфенов

А. И. Парфенов, д.м.н., проф., зав. отделом патологии кишечника
Е. А. Сабельникова, д.м.н., зам. дир. по научной работе
С. В. Быкова, к.м.н., зав. отделением невоспалительной патологии кишечника
О. В. Ахмадуллина, м.н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника
С. Р. Дбар, м.н.с. отделения невоспалительной патологии кишечника
М. Ю. Звяглова, н.с. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника
Н. И. Белостоцкий, д.м.н., с.н.с. лаборатории доклинических методов исследования
С. Г. Хомерики, д.м.н., проф., зав. отделом патоморфологии

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Enteropathy with impaired membrane digestion as nosological form

A. I. Parfeonov, E. A. Sabelnikova, S. V. Bykova, O. V. Akhmadullina, S. R. Dbar, M. Yu. Zvyaglova, N. I. Belostotsky, S. G. Khomeriki
 Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

В статье приведены сведения о физиологии и патологии мембранного пищеварения. Описаны этиология, патогенез, клиническая картина и диагностика энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Основу ее лечения составляет цитопротектор ребамипид, повышающий активность мембранных ферментов слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид.

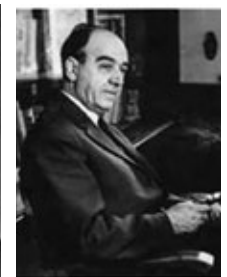
Summary

The article provides information about the physiology and pathology of membrane digestion. Described etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of enteropathy with impaired membrane digestion are described in it. The treatment is based on cytoprotector rebamipide that increases the activity of membrane enzymes of duodenal mucosa.

Key words: membrane digestion, enteropathy with impaired membrane digestion, disaccharidases, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipide.

Исследование ферментной активности тонкой кишки имеет давнюю историю. Особенно заметный вклад в развитие учения об интестинальной энзимологии внесли академик А. М. Уголев, открывший в 1958 году мембранное пищеварение [1], и известный отечественный клиницист профессор А. В. Фролькис. В монографиях «Интестинальные энзимопатии» (1982) [2], «Энтеральная недостаточность» (1989) [3] и многочисленных статьях Абрам Вениаминович воплотил воедино теоретические (фундаментальные) знания с клиническими представлениями о патофизиологии заболеваний тонкой кишки.

Для обозначения нарушений функций тонкой кишки А. В. Фролькис предложил термин «энтеральная недостаточность». Она охватывает весь комплекс интестинальных и экстраинтестинальных расстройств. В зависимости от причин он различал первичную и вторичную энтеральную недостаточность, имея в виду наследственные (врожденные) и приобретенные дефекты пищеварения и всасывания. С этих же позиций А. В. Фролькис характеризовал и ферментативную недостаточность тонкой кишки.

А. М. Уголев
(1926–1991)А. В. Фролькис
(1920–1998)Т. Ташев
(1909–1997)

Проблема врожденных и приобретенных энзимопатий подробно изучалась в 70–80 годах прошлого века в Болгарии академиком Ташо Ташевым и его учениками. В многочисленных трудах и, в частности, переведенной на русский язык монографии «Врожденные и приобретенные энзимопатии» (1980), Т. Ташевым исследованы проблемы клинической энзимологии, энзимной диагностики при заболеваниях различных органов и систем, в том числе и тонкой кишки [4].

Список сокращений

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.
 ОКИ — острые кишечные инфекции.
 СИБР — синдром избыточного бактериального роста.
 СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки.

СРК — синдром раздраженного кишечника.
 ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.
 ЭНМП — энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения.

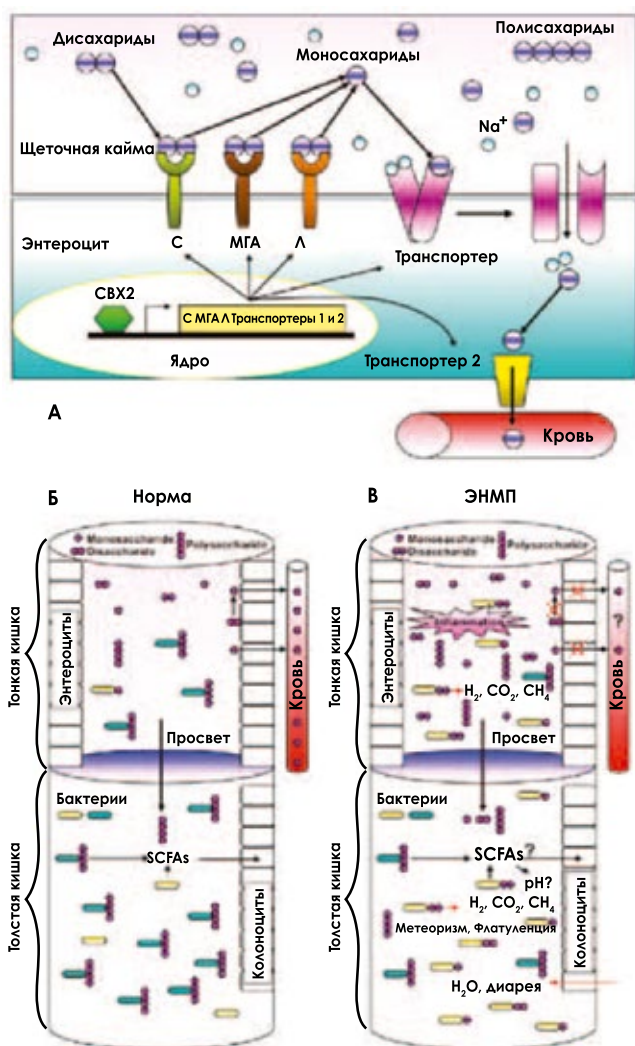


Рисунок 1. Схема переваривания дисахаридов и всасывания моносахаридов в тонкой кишке [5]. А). Схема переваривания дисахаридов и всасывания моносахаридов в тонкой кишке. Дисахаридазы (сахараза, мальтаза, глюкоамилаза и лактаза) на границе щеточной каймы энтероцитов разрушают дисахариды на их составные моносахариды глюкозу и галактозу. Моносахариды переносятся из просвета тонкой кишки в энтероциты с помощью натрийзависимого транспортера-1. На базолатеральной мембране энтероцитов транспортер-2 переносит глюкозу, галактозу и фруктозу из энтероцитов в кровяное русло. Уровни экспрессии дисахаридаз и транспортеров глюкозы могут частично контролироваться транскрипционным фактором CDX2. Б). В нормальной тонкой кишке активность дисахаридаз и транспортеров высокая и дисахариды эффективно гидролизуются, а моносахариды абсорбируются из просвета. В). При сниженной активности дисахаридаз и транспортеров моно- и дисахариды накапливаются в просвете тонкой и толстой кишок, что приводит к дисбактериозу, диарее, вздутиям живота и метеоризму.

Различают врожденные (первичные) и приобретенные (вторичные) ферментопатии, связанные со снижением активности ферментов, обеспечивающих пищеварение и всасывание нутриентов. Врожденные (первичные) ферментопатии являются генетически моногенными, то есть обусловленными мутацией одного гена. Полигенные варианты встречаются очень редко. Причиной приобретенных энзимопатий тонкой кишки могут быть инфекции, паразиты, резекции тонкой кишки, желудка, болезни печени и желчных путей, эндокринные болезни, а также медикаменты (антибиотики, цитостатики и др.), лучевые поражения. К моногенным энзимопатиям относятся нару-

шения обмена аминокислот (фенилкетонурия), углеводов (галактоземия, фруктоземия), липидов (гиперлипидемия), соединительной ткани (мукополисахаридозы).

Таким образом, причиной ферментопатии является снижение активности ферментов, находящихся в щеточной кайме энтероцита, обеспечивающих мембранное пищеварение.

Мембранный гидролиз нутриентов

На долю углеводов приходится примерно половина калорий суточного рациона взрослого человека. Они поступают в организм в составе крахмала, гликогена, сахарозы, лактозы, фруктозы и глюкозы. Кроме того, в продуктах питания содержатся балластные вещества, состоящие из практически неперевариваемых полисахаридов — целлюлозы и других пищевых волокон. На рис. 1 показана схема переваривания и всасывания дисахаридов.

Гидролиз крахмала и гликогена начинается уже в полости рта под действием α -амилазы слюны и продолжается в полости тонкой кишки под действием α -амилазы поджелудочной железы. Обе амилазы относятся к эндогидролазам и действуют на α -1,4-глюкозидные связи в молекулах полисахаридов. В результате образуются олигосахариды: α -декстрины, мальтотриоза, мальтоза, изомальтоза и небольшое количество глюкозы. Часть панкреатической амилазы адсорбируется на мембране щеточной каймы и участвует в дальнейшем гидролизе крахмала.

Перечисленные выше олигосахариды, а также поступающие с пищей дисахариды сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза и др. расщепляются до мономеров собственно кишечными карбогидразами: мальтазой, γ -амилазой, изомальтазой, сахаразой, лактазой и трегалазой. Эти ферменты синтезируются в энтероцитах, после чего встраиваются в апикальную мембрану. Все они являются экзогидролазами и отщепляют остатки глюкозы, фруктозы или галактозы с конца молекулы соответствующего олигосахарида. Некоторые карбоангидразы обладают перекрестной специфичностью, и их выделяют в виде макромолекулярных комплексов: мальтаза- γ -амилаза, мальтаза-сахараза, мальтаза-изомальтаза.

Гидролиз белков пищи начинается в желудке, где происходит денатурация белка хлористоводородной кислотой и последующая обработка пепсином. В желудке гидролизуются около 10% всех пептидных связей. В полости тонкой кишки белки перевариваются с помощью трипсина, химотрипсина А, В и С, эластазы, карбоксипептидазы А и В. Протеолитические ферменты выделяются в виде неактивных предшественников, активация их происходит под действием трипсина. Этот фермент в поджелудочной железе также находится в виде неактивного трипсиногена и активируется под влиянием энтерокиназы. Трипсин, химотрипсин и эластаза относятся к эндопептидазам, карбоксипептидазы А и В — к экзопептидазам.

Панкреатические протеазы действуют как в полости кишки, так и на ее поверхности в зоне гликокаликса. Они расщепляют белки до олигопептидов, состоящих из 2–3 аминокислотных остатков.

Заключительный гидролиз олигопептидов осуществляется собственно кишечными ферментами — аминоксипептидазами М, А и другими дипептидилазами, находящи-

мися на мембране щеточной каймы. Аминопептидаза М отщепляет аминокислоты от пептидов. Аминопептидаза А — специфичная к соединениям, содержащим остатки аспарагиновой и глутаминовой аминокислот. Дипептидилпептидаза IV проявляет специфичность к производным аланилаланила и глицилпролина. К мембранным ферментам относятся также и другие экзогенные дипептидазы, специфичные к определенным дипептидам, а также эндогенные — энтерокиназа и эндопептидаза. Первая отщепляет N-концевые пептиды от трипсиногена, преобразуя тем самым его в трипсин, а эндопептидаза имеет широкую специфичность по отношению к пептидным связям гидрофобных остатков и деградирует многие биологически активные пептиды, в том числе инсулин. К собственным кишечным пептидазам относится также гамма-глутамилтранспептидаза, которая участвует в транспорте пептидов.

Отсутствие в щеточной кайме пептидаз, субстратная специфичность которых не дублируется другими пептидазами, приводит к нарушению мембранного пищеварения. Многочисленные пептидазы, осуществляющие переваривание белков, играют важную роль в обеспечении барьерной функции тонкой кишки по отношению к многочисленным антигенам и аллергенам пищевого происхождения.

Большая часть пищевых жиров состоит из триглицеридов с длинными цепями жирных кислот (нейтральные жиры), фосфолипидов (лецитина) и эфиров холестерина. На усвоение жиров оказывают существенное влияние их физические свойства. Тугоплавкие жиры, отличающиеся более длинными цепями жирных кислот, перевариваются и всасываются хуже, чем легкоплавкие. Легкоплавкие триглицериды имеют менее длинные цепи жирных кислот и легче всасываются. К ним относится, например, молочный жир. Он содержит до 9 % короткоцепочечных жирных кислот (КЖК).

Независимо от количества и особенностей, жир всасывается почти полностью: с калом теряется не более 5 %. В организме все биохимические превращения осуществляются в водной среде. Поэтому нерастворимые в воде жиры прежде чем всосаться во внутреннюю среду организма, то есть в кровь, должны подвергнуться в тонкой кишке определенным биохимическим превращениям. Сразу же после перехода жира в тонкую кишку начинается активное переваривание его панкреатической липазой.

Процесс переваривания жира заключается в его эмульгировании, так как липаза эффективно действует только на эмульгированные длинноцепочечные триглицериды, последующем гидролизе и мицеллообразовании. Функцию эмульгирования выполняет желчь. Благодаря желчным солям, маятникообразным движениям и пропульсивной перистальтике тонкой кишки жир эмульгируется и становится легкодоступным воздействию фермента. В результате липолитического гидролиза длинноцепочечные триглицериды расщепляются на свободные жирные кислоты, моноглицериды и свободный глицерин. Среднецепочечные триглицериды расщепляются панкреатической липазой до свободных жирных кислот. Значительная часть моноглицеридов подвергается дальнейшему гидролизу на мембране щеточной каймы под действием кишечной моноглицеридлипазы.

Клинические симптомы недостаточности мембранного пищеварения и основные дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ были нами описаны на основании перфузионных исследований, выполненных у больных хроническими заболеваниями кишечника и другими болезнями органов пищеварения. Недостаточность мембранного пищеварения клинически проявляется нарушениями стула, метеоризмом и дискомфортом в животе, сопряженными с употреблением в пищу продуктов, содержащих олигомеры, переваривание которых нарушено [6]. Мы исследовали активность карбогидраз у 102 больных с клиническими симптомами функциональных заболеваний кишечника, соответствующих IV Римскому консенсусу (2016). Активность глюкоамилазы (А), мальтазы (М), сахаразы (С) и лактазы (Л) исследовали в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки во время эзофагогастродуоденоскопии. Применяли методику Далквиста в модификации Триндера. У 89,2 % из них активность дисахаридаз была снижена. Это явилось основанием установить у больных не синдромный, а нозологический диагноз [7].

Исходя из изложенных выше механизмов кишечного пищеварения, следует признать, что дисахаридазная недостаточность, ферментопатия, интестинальная энзимопатия не отражают связи пищеварительного процесса с конкретным *locus morbi*, то есть с мембраной щеточной каймы энтероцитов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), ферменты которой являются непосредственными «виновниками» болезни. Более точно суть патологии тонкой кишки, ассоциированной с ее ферментативной недостаточностью, отражает энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения [8].

Определение

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП) — болезнь, которая характеризуется недостаточным синтезом ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК).

Этиология и патогенез ЭНМП

ЭНМП может быть врожденной, но чаще — приобретенной. Особенно часто встречается гиполактазия. Причиной служит адаптационная энзимопатия, связанная с ограничением молока в рационе [9]. У взрослых здоровых людей частота гиполактазии достигает 15,3 %, а при гастроэнтерологических заболеваниях — 20,4 % [10]. По данным Т. Ташева, дисахаридазная недостаточность часто возникает у больных, перенесших резекцию желудка. У 45 % из них развивается дефицит лактазы, у 31 % — мальтазы, у 24 % — сахаразы [4]. Дипептидазная недостаточность изучена меньше. Известно, что пептидазы составляют 10–20 % кишечных гидролаз, находящихся в щеточной кайме энтероцитов. Еще меньше исследованы кишечные липазы.

Недостаточность мембранных ферментов может быть врожденной (наследственной), то есть первичной, и приобретенной или вторичной. ЭНМП в большинстве случаев

Таблица 1
Этиологические факторы ЭНМП

Этиологические факторы	Автор
Острые кишечные инфекции	[2]
Целиакия	[11]
Неспецифический язвенный колит	[12]
Стресс	Цит. по [7]
Медикаменты (НПВП, антибиотики, цитостатики)	[2]
Соли тяжелых металлов	Цит. по [1]
Ионизирующая радиация	Цит. по [1]



Рисунок 2. Патогенез ЭНМП.

удается связать с факторами, повреждающими тонкую кишку. К ним относятся острые кишечные инфекции (ОКИ), целиакия и другие болезни тонкой кишки, медикаментозные препараты, например, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), цитостатики и др. Некоторые из этиологических факторов показаны в табл. 1.

Вследствие повреждения апикальной мембраны СОТК повреждаются и ферментно-транспортные комплексы, обеспечивающие заключительные стадии кишечного пищеварения. Снижение синтеза мембранных ферментов влечет за собой появление дисахаридазной, пептидазной и липазной недостаточности. Продукты неполного гидролиза углеводов, белков и жиров накапливаются в полости кишки и становятся предрасполагающим фактором для размножения микрофлоры, так как представляют для нее питательную среду. Формируется синдром избыточного бактериального роста (СИБР) с типичными для ЭНМП симптомами (вздутие живота, нарушения стула и дискомфорт), связанными в той или иной степени с употреблением в пищу плохо переносимых продуктов. Схема патогенеза ЭНМП показана на рис. 2.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется симптомами, свойственными заболеваниям кишечника. Больных беспокоят боли и дискомфорт в животе, нарушения стула, чаще диарея, вздутия живота, повышенное образование газов, громкое урчание в животе, сопряженные с плохой переносимостью определенных пищевых продуктов. Чаще всего пациенты замечают связь с употреблением

молока и молочных продуктов, фруктов, кондитерских изделий, варений и соков, содержащих рафинированные углеводы. Менее отчетливо прослеживается связь симптомов с употреблением жиров и белков. Переход на так называемые элиминационные диеты не приносит выздоровления, но вынуждает пациентов строго придерживаться ее. В результате питание становится неполноценным, малокалорийным и больные худеют. Тем не менее неполноценность питания ограничивается только количественными характеристиками дефицита массы тела. Качественные нарушения трофики, свойственные мальабсорбции, обычно отсутствуют или не выражены. Это объясняется сохраненной функцией транспортных систем, ответственных за всасывание мономеров, ионов и воды. Появление избыточного бактериального роста в тонкой кишке усугубляет клиническую симптоматику. Применение кишечных антисептиков обычно уменьшает интенсивность клинических симптомов, но прекращение лечения неминуемо вызывает их возобновление. Применение регуляторов моторики, панкреатических ферментов, пробиотиков и других препаратов из большого арсенала лекарственных средств, используемых в лечении болезней кишечника, неэффективно. Все они в лучшем случае оказывают лишь симптоматический эффект, не влияя на патогенез болезни.

Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого преимущественно жидкого стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона значительно ухудшает качество жизни пациентов. Неудовлетворенность результатами лечения вынуждает их повторно обращаться за помощью в различные лечебные учреждения, выполнять большое количество лабораторных и инструментальных исследований. На этом фоне появляются вторичные психопатологические нарушения от астенических до более сложных невротических состояний.

В литературе в последние годы появились сообщения о непосредственной связи психо-эмоциональных отклонений с патологией кишечника и, в частности, с нарушением его барьерной функции. Нарушение межэпителиальных контактов СОТК чревато появлением бактериальной транслокации, продуцированием воспалительных цитокинов макрофагами и другими иммунными клетками (например, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов - 1β и -6). Кроме того, липополисахариды микробного происхождения активируют NO-синтазу, NADPH-оксидазу и активируют микроглию, что приводит к активации факторов, формирующих стресс в нервной системе и повреждение гематоэнцефалического барьера. Эти патофизиологические события развиваются не только при воспалительных заболеваниях кишечника, но и при функциональных нарушениях (СРК и др.).

Здоровая микробиота производит несколько нейроактивных медиаторов, включая серотонин (5-HT) и ScFAs, такие как бутират, которые могут помочь в поддержании неповрежденного кишечного барьера [13].

Ухудшение психического состояния больного, усугубляющее его соматическое состояние, заметно снижает толерантность к стрессу. При этом отмечается так называ-

емая послестрессовая психосоматическая беззащитность, приводящая к повышению чувствительности к любым раздражителям внешней среды после перенесенного стресса. Неврозоподобные расстройства у этих больных характеризуются малой динамичностью, склонностью к полиморфизму, срастанию с личностью. Однородная клиническая картина наблюдается лишь у больных с соматогенной астенией, выраженность которой, как правило, коррелирует со степенью тяжести и давности основного заболевания.

Психопатологические расстройства в большинстве случаев характеризуются неглубоким уровнем поражения (неврозы и невротические реакции). Вместе с тем у отдельных пациентов могут быть выявлены и эндогенные заболевания. В отношении соматического состояния как в первой, так и во второй группе могут наблюдаться различные варианты. Однако следует отметить, что нередко отмечается сложная полиморфная картина неврозоподобного состояния (так называемый малый полиморфизм). В клинической картине при этом обычно преобладают астенические и ипохондрические расстройства, которые сочетаются с депрессивными, обсессивно-фобическими или истерическими компонентами. Перечисленные психопатологические проявления в большинстве случаев характеризуются нерезкой выраженностью, стертой клинической картины. Ипохондрические расстройства обычно представлены относительно легким полюсом в виде сенестоипохондрии, тревожно-ипохондрических опасений, реже отмечается сверхценная ипохондрия. Депрессия в структуре неврозоподобного состояния не имеет меланхолического аффекта, тревога характеризуется стертыми проявлениями. Фобические расстройства (канцерофобия, страх перед кишечными кризами и др.) носят, как правило, незавершенный характер [13].

У больных нередко отмечается невротическая симптоматика: раздражительность, повышенная возбудимость, чрезмерная утомляемость, нарушения сна и другие признаки неврастенического синдрома. Значительно реже на первый план выступают пониженное настроение, чувство безразличия, неверие в выздоровление, уход в болезнь, то есть депрессивно-ипохондрические симптомы, нередко с канцерофобией. Имеющиеся аффективные нарушения осложняют течение болезни кишечника. Назначение психотропных средств, уменьшающих выраженность невротического симптомокомплекса, улучшающих настроение, нормализующих сон, оказывающих седативное действие, патогенетически оправданно, но, в отличие от больных с воспалительными заболеваниями кишечника, как правило, неэффективно, поскольку не оказывает влияния на динамику ЭНМП. Таким образом, пациенты с ЭНМП не находят помощи, многие из них жалуются на врачей и кочуют из одного лечебного учреждения в другое.

Методы диагностики

Решающую роль в диагностике болезней, сопровождающихся нарушениями ассимиляции пищевых веществ, играют рентгенологические, эндоскопические, гистологические и иммунологические методики. С их

помощью могут быть выявлены характерные признаки конкретных нозологических форм патологии кишечника. Рентгенологический и эндоскопический (включая лапароскопию) методы играют основную роль в распознавании воспалительных болезней (болезнь Крона, туберкулез и др.), болезней мышечного аппарата (дивертикулез, мегаколон и др.), аномалий и пороков развития, опухолей.

Гистологическое исследование имеет решающее значение для диагностики болезней нарушенного всасывания. Всем больным с предполагаемой патологией тонкой кишки обязательно следует провести гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Оно чрезвычайно важно для распознавания целиакии, болезни Уиппла, амилоидоза, лимфангиэктазии, общего переменного иммунодефицита. Для диагностики этих болезней достаточно данных дуоденобиопсии. При использовании гистохимических и биохимических методик можно обнаружить дефицит мембранных ферментов. Иммунологические методы важны в диагностике общей переменного гипогаммаглобулинемии и других иммунодефицитов, болезни тяжелых α -цепей, а также целиакии. Генетические методы применяют для диагностики муковисцидоза и целиакии. Таким образом, правильно собранный анамнез и комплексное обследование больного дают возможность установить нозологическую форму заболевания, с которым связано нарушение ассимиляции пищевых веществ.

Лабораторная диагностика

Для исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы применяют тест с эластазой. Снижение концентрации Е1 в пределах 100–200 мкг/г кала характерно для умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. При тяжелой степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы концентрация Е1 менее 100 мкг/г кала.

У больных с нарушением переваривания жиров наблюдается стеаторея, в основном за счет общего жира. При нарушениях всасывания стеаторея представлена преимущественно жирными кислотами.

Гистологические, гистохимические и биохимические исследования СОТК дают возможность выявлять нарушения структуры, свойственные нарушению всасывания, дефицит мембранных ферментов, характерный для патологии мембранного пищеварения, и признаки лимфостаза, наблюдающиеся при патологии лимфатического аппарата кишки.

Для исследования мембранного пищеварения применяют пробы с нагрузкой дисахаридами, определение активности мембранных ферментов биохимическим методом и непосредственно в СОТК. Указанные способы дают возможность качественно и количественно характеризовать эту функцию тонкой кишки.

Активность карбогидраз, расщепляющих лактозу, крахмал и солод, определяют по методу А. Далквиста [14]. Исследование проводят в два этапа, на первом этапе осуществляют гидролиз субстрата. Освободившуюся глюкозу определяют по методу Триндера с помощью спектрофотометра [15]. Об активности дисахаридаз судят по интенсив-

Таблица 2
Активность карбогидраз в СОТК в норме

Контрольная группа, n = 20	Активность карбогидраз, глюкоза нг/мг ткани в мин.			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
M ± m	618,5 ± 315,7	852,3 ± 248,5	176,1 ± 77,1	57,6 ± 27,64
Диапазон значений активности	100–1571	558–1323	91–348	17–148



Рисунок 3. Алгоритм диагностики ЭНМП.

Таблица 3
Заболевания, требующие дифференциальной диагностики с ЭНМП

Целиакия
Болезнь Крона
СРК
Хронический панкреатит и другие болезни с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы
Пищевая аллергия
Лимфома и другие лимфопролиферативные заболевания тонкой кишки
Энтероэндокринные опухоли
Болезни желчевыводящих путей с холегенной диареей
Хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью
Амилоидоз тонкой кишки
Туберкулез кишечника



Рисунок 4. Принципы комплексной терапии ЭНМП.

ности окраски, которую измеряют на спектрофотометре с длиной волны 495 нм. Активность ферментов выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в минуту (глюкоза нг/мг ткани в мин.). В табл. 2 показана активность карбогидраз в СОТК в норме [7, 8].

Дыхательный водородно-метановый тест

Феномен повышения уровня водорода и метана в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой и другими дисахаридами, требующими мембранного гидролиза, применяется в клинической практике для диагностики гиполактазии, других типов дисахаридазной недостаточности и ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Алгоритм диагностики ЭНМП показан на рис. 3.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика основана на применении рентгенологических, эндоскопических, гистологических и иммунологических методов, каждый из которых имеет предпочтительное значение в распознавании отдельных нозологических форм.

В табл. 3 перечислены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз.

Больному с предполагаемой ЭНМП выполняют гистологическое и биохимическое исследование СОТК, полученной при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Диагноз устанавливают на основании сниженных показателей активности ферментов в биоптате. *Примерная формулировка диагноза:* энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения; синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Лечение

На рис. 4 показаны принципы комплексной терапии ЭНМП. Она включает диету, кишечные антисептики, регуляторы моторики, пробиотики и цитопротекторы.

Диета

Традиционно основу терапии ферментопатий составляет элиминационная диета, предусматривающая исключение из нее плохо переносимых пищевых продуктов. При дисахаридазной недостаточности применяют диету с низким содержанием углеводов FODMAP (the low Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols diet) [16]. В рационе ограничивают олигосахариды — углеводы, состоящие из двух (дисахариды) и более (до 10) остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. Подобная диета оказалась эффективной и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Положительное влияние связывают с тем, что

у больных с повышенной висцеральной чувствительностью отсутствие в рационе большого количества углеводов приводит к уменьшению броидильных процессов и газообразования [17]. Не умаляя значения этого патогенетического фактора в механизме формирования кишечных симптомов, заметим, что причиной положительного клинического эффекта FODMAP-диеты, как показало наше исследование [8], может быть уменьшение нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы, обеспечивающие работу «пищеварительно-транспортного конвейера» (по А. М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз. Поэтому в лечении наших больных мы применяем диету с низким содержанием углеводов по типу FODMAP.

Пробиотики

Перспективным направлением в лечении болезней кишечника является применение биологических препаратов, способных восстанавливать нарушенную микробную флору кишечника. К ним относятся фармакологически значимые дозы нормальных представителей кишечной флоры (*пробиотики*), продукты, способствующие их размножению в кишечнике, или же продукты метаболизма нормальной флоры, обеспечивающие морфокинетическую функцию и колонизационную резистентность (*пребиотики*). Пробиотики можно доставлять в организм в составе *синбиотиков*, включающих живые пробиотические бактерии и комплексные добавки, используемые микробиотой в качестве источника энергии и роста. Наконец, можно применять пробиотики-derivаты (постбиотики) — селективные компоненты метаболизма бактерий — бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), а также нежизнеспособные бактериальные клетки, компоненты их клеточных стенок и ДНК [18]. Вырабатываемые симбионтной микрофлорой КЖК оказывают разностороннее действие на клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз эпителиоцитов кишечника, индукцию продукции антимикробных пептидов, нейротрансмиттеров, гормонов, подвижность кишечника, иммунитет, межклеточные взаимоотношения и т.д. [19]. Поэтому пробиотики (бифидоформ, пробиформ и др.), пребиотики (инулин, лактулоза, лизоцим и др.) или их комбинации (бактистатин) можно с успехом включать в состав комплексной терапии ЭРМП.

Хороший терапевтический эффект пробиотиков объясняется положительным влиянием симбионтной кишечной микрофлоры на активность лактазы в СОТК человека, что было показано Н. А. Фадеевой и соавт. [20].

Регуляторы моторики

Восстановлению нормальной физиологической активности мускулатуры кишечника способствуют дюспаталин, дицетел, метеоспазмил, тримебутин. Они регулируют перистальтику на разных регуляторных уровнях и оказывают стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое при гиперкинетических. Дюспаталин, метеоспазмил, дицетел рекомендуется применять «по требованию» в случае появления болей, а тримебутин — длительными курсами продолжительностью от 4 до 12 недель.

Кишечные антисептики

Кишечные антисептики применяют для подавления избыточного роста бактерий в тонкой кишке, появление которого связано с нарушением кишечного пищеварения. Применяются препараты из группы хинолонов (нитроксолин, 5-нок), фторхинолонов (таривид, цифран и др.), сульфаниламидные препараты (бисептол), производные нитрофурана (эрссефурил, фурадонин, фуразолидон) и антисептики (интетрикс).

Интетрикс содержит в капсуле 0,05 г тилихинола, 0,05 г тилихинола Н-додецила сульфата, 0,2 г тилброхинола. Препарат эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных патогенных кишечных бактерий, грибов рода *Candida* и *Entamoeba histolytica*. При острой инфекционной и паразитарной диарее интетрикс назначают по 4–6 капсулы в сутки, курс лечения — 5–6 дней. При кишечном амебиазе назначают четыре капсулы в сутки, курс лечения — 10 дней.

Эрссефурил содержит в капсуле 0,2 г нифуроксазида. Препарат назначают при острой диарее по одной капсуле четыре раза в сутки. Курс лечения не должен превышать 7 дней.

Рифаксимин (альфа нормикс) — антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Он связывает бета-субъединицу фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий. В результате связывания с ферментом рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Широкий антибактериальный спектр рифаксимицина способствует: а) снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, б) уменьшает образование бактериями аммиака и других токсических соединений, в) уменьшает и пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике.

Препарат назначают по 400 мг (две таблетки) два раза в день в течение 6–7 дней.

В результате лечения диетой, кишечными антисептиками, регуляторами моторики и пробиотиками у больных уменьшаются клинические симптомы, связанные с употреблением углеводов. Тем не менее выздоровления не наступает, при попытке расширять элиминационную диету кишечные симптомы возобновляются.

Ребамипид

В настоящее время все более широкое применение в лечении болезней желудка и кишечника находит ребамипид — препарат, обладающий протективным влиянием на слизистую оболочку.

Ребамипид был разработан в Японии в 1989 году. Основные механизмы его действия постепенно раскрыты с помощью значительного объема исследований [21, 22]. Многочисленными исследованиями доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами и способствует заживлению язвенных поражений желудка и тонкой



Рисунок 5. Механизмы цитопротективного эффекта ребамипида.

кишки [23, 24]. Механизмы защитного действия ребамипида показаны на рис. 5 и объясняются стимуляцией синтеза простагландинов E2 и I2, подавлением свободно-радикального окисления тканей, подавлением накопления нейтрофилов, стимуляцией экспрессии факторов роста. Ребамипид обладает двумя механизмами действия: через активацию в эпителии генов ростовых факторов и в результате прямого действия на эндотелий микрососудов. Стимуляция ребамипидом таких факторов, как TGF β , EGF, HFG, FGF, IGF1, IL-2, способствует улучшению пролиферации эпителия под их воздействием [25]. Следовательно, можно предположить, что повышение дисахаридазной активности при длительном применении ребамипида связано с восстановлением ультраструктуры энтероцитов СОТК

С разрешения ученого совета и ЛЭК МКНЦ имени А. С. Логинова мы оценили эффективность энтеропротектора ребамипида на активность кишечных дисахаридаз у больных ЭНМП. В проведенном пилотном исследовании 13 больным ЭНМП с их согласия назначали ребамипид (Ребагит) в дозе 100 мг (одна таблетка) три раза в день в течение 12 недель [26]. Активность всех дисахаридаз была снижена у 1, у остальных — 3 из 4 ферментов. Исходная активность мальтазы (М) составила 417 ± 221 , глюкоамилазы (ГА) — 83 ± 78 , сахаразы (С) — 32 ± 17 , лактазы (Л) — 11 ± 9 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту.

Всем больным, включенным в исследование, назначали низкоуглеводную диету FODMAP, препарат Ребагит (фирма PRO.MED.CS Praha a.s.) внутрь в таблетках в дозе 100 мг (1 таб.) три раза в день до еды, 12 недель, а при необходимости — дюспаталин или другие регуляторы моторики.

Переносимость пищевых продуктов улучшилась у девяти больных, у двух не изменилась. Метеоризм прекратился у трех, у семи уменьшился и у трех остался прежним. Боли и дискомфорт в животе прекратились у трех, уменьшились у восьми и остались прежними у двух. Нарушения стула прекратились у четырех, уменьшились у шести и остались без изменений у трех больных.

Через три месяца лечения активность М составила 864 ± 472 , ГА — 149 ± 82 , С — 63 ± 35 и Л — 10 ± 8 . Таким образом, активность М возросла на 64% ($p = 0,0019$), ГА — на 82% ($p = 0,016$), С — на 97% ($p = 0,0041$), активность Л не изменилась по сравнению с активностью ферментов до применения Ребагита. Достоверность наблюдаемых изменений оценивали с использованием парного теста Вилкоксона.

Для ГА положительная динамика отмечена у 11 больных, отрицательная — у двух. Для М положительная динамика наблюдалась у 10 больных, у двух — отрицательная, у одного — отсутствие разницы. Для С отрицательная динамика наблюдалась в двух случаях. Для Л характерны менее выраженные изменения активности фермента: у четырех больных — повышение, у четырех — снижение и у остальных — отсутствие ответа на лечение.

При гистологическом исследовании СОТК у больных с дисахаридазной недостаточностью выявлялись существенные структурные изменения в виде деформации, дезэпителизации и даже деструкции кишечных ворсин на некоторых участках поверхности с формированием поверхностных эрозий.

После курса лечения Ребагитом наблюдалось восстановление структурных элементов СОТК. Снижалась выраженность воспаления в собственной пластинке, увеличивалась высота кишечных ворсин, хотя некоторые из них оставались деформированными. В эпителиальной выстилке ворсин присутствовали полностью дифференцированные столбчатые энтероциты с четко контурированной щеточной каймой. Между ними часто встречались бокаловидные клетки. У некоторых энтероцитов сохранялись участки субнуклеарной вакуолизации цитоплазмы.

Первый опыт применения ребамипида показывает его способность повышать активность дисахаридаз в СОТК. По данным повторных исследований дисахаридаз в СОТК больных, обнаружено повышение их активности под влиянием ребамипида на 60–80%.

В заключение приводим одно из клинических наблюдений.

Больная Я., 25 лет, обратилась 6 февраля 2017 года с жалобами на обильное образование газов, вздутие живота, дискомфорт вокруг пупка, тяжесть и жжение в желудке после еды, кашицеобразный жирный на вид стул, ярко желтый один раз в день утром, жжение в заднем проходе после стула, ложные позывы в течение дня, снижение веса тела на 4–5 кг за 3–4 месяца, связь симптомов с употреблением жирной пищи. Заболевание связывает с антибиотикотерапией, назначенной гинекологом в 2011 году. Постоянно обследуется и безуспешно лечится амбулаторно по поводу СРК. Больная повышенного питания, живот немного вздут, при пальпации болезненный в проекции ободочной кишки. Эластаза кала выше 500 нг/г. Водородный тест с лактозой через 1 час — 24 ppm (на фоне предшествующего применения антибактериальных препаратов). ЭГДС с биопсией СОТК: признаки поверхностного гастрита. Активность ферментов: ГА — 14, М — 298, С — 32, Л — 2 (все снижены). Установлен диагноз: ЭНМП, СИБР.

Назначено следующее лечение. 1. Диета с низким содержанием углеводов. 2. Бифиформ по одной капсуле три раза в день до еды 4 недели. 3. Метеоспазмил до трех раз в день при болях и вздутиях живота (при необходимости). 4. Ребамипид (Ребагит) 100 мг (1 таблетка) три раза в день 12 недель.

Контрольный осмотр 14.04.17. Прекратились вздутия живота, боли беспокоят меньше, стул оформленный. Рекомендовано продолжить прием Ребагита.

РЕБАГИТ

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}

СПОСОБСТВУЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА 3-Х
СТРУКТУРНЫХ УРОВНЯХ,
а именно:

- ① СЛОЙ СЛИЗИ⁴
- ② ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ
СЛОЙ^{5,6,7}
- ③ ПОДСЛИЗИСТЫЙ СЛОЙ,
обеспечивающий
кровоснабжение
слизистой оболочки⁸



ДЕЙСТВУЕТ
НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ⁹



РУ ЛП-001831

Реклама

PRO.MED.CS
Praha a.s.

1. Jaarlar M et al., «Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta Analysis», Digestive Diseases and Sciences (2018) 63: 1250-1260.
2. Terano A et al., «Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial», J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.
3. Zhang S et al., «Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis», Dig Dis Sci. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.
4. K. Iijima et al., «Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test», Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54(7): 1500-1507.
5. Kleine A. et al., «Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats» Dig Dis Sci. 1993; 38: 1441-1449.
6. Suzuki T. et al., Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution, J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3): 469-77.
7. Hayashi S. et al., «Effect of Rebamipide, a Novel Antiulcer Agent, on Helicobacter pylori Adhesion to Gastric Epithelial Cells» Antimicrob. Agents Chemother. August 1998 vol. 42 no. 8 1895-1899.
8. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2): 202-9.
9. Matysiak-Budnik T. et al. «Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier», Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl. 1): 55-62.

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, Москва, 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15 | info@promedcs.ru | www.promedcs.ru

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Таблица 4
Активность ферментов СОТК у больной Я. до и после лечения ребамипидом

Дата исследования	Сахараза	Мальтаза	Глюкоамилаза	Лактаза
Норма	66	844	158	15
06.02.17	32	298	14	2
20.07.17	64	590	132	7

При осмотре 20.07.17 жалоб нет. ЭГДС без особенностей, активность ферментов увеличилась в два и более раза (табл. 4, рис. 6). Через 3 месяца по телефону сообщила о продолжающейся ремиссии.

Таким образом, у больной, длительно и безуспешно лечившейся по поводу предполагаемого СРК, установлена ЭНМП с выраженным снижением активности дисахаридаз и избыточным ростом микрофлоры в тонкой кишке. В результате длительного применения ребамипида наступило выздоровление.

Заключение

Таким образом, нами описана ЭНМП, основным клиническим проявлением которой является нарушение мембранного пищеварения (снижение активности карбогидраз). При длительном лечении ребамипидом (Ребагит) обнаружено неизвестное ранее явление: уменьшение или прекращение симптомов непереносимости углеводов и повышение активности дисахаридаз СОТК.

Причиной развития ЭНМП могут быть ОКИ, лекарственные препараты (НПВП, антибиотики и др.) и другие агенты внутренней и внешней среды, вызывающие повреждение ультраструктуры СОТК.

Основу патогенетической терапии ЭНМП должна составлять малоуглеводная диета, энтеропротекторы (ребамипид), пробиотики и кишечные антисептики [26, 27].

Список литературы

1. Уголев А. М. Мембранное пищеварение. Л.— Наука. 1972. 358 с
2. Фролькис А. В., Горанская С. В. Интестинальные энзимопатии. Кишинев. Штинца. 1982.
3. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность. Л.— Наука. 1989. 370 с.
4. Ташев Т. Врожденные и приобретенные энзимопатии. М.: Медицина, 1980.
5. Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, et al. (2011) Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. PLoS ONE 6 (9): e24585. doi:10.1371/journal.pone.0024585.
6. Парфенов А. И. Энтерология. Изд 2-е. М.: МИА. 2009.
7. Парфенов А. И., Ахмадулина О. В., Сабельникова Е. А., Белостоцкий Н. И., Кирова М. В., Хомерики С. Г., Быкова С. В. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 4. — С. 45–52.
8. Парфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Дбар С. Р., Хомерики, С. Г., Ахмадулина О. В., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 16: 20–27.
9. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология, М.: Наука, 1981. 271 с.
10. Валенкевич Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии. Л. Медицина 1987. 240 с.
11. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007. — 376 с., ил.
12. Богомолов П. О., Еремина Е. Ю., Тимофеева Н. М., Леонова С. И., Егорова В. В. Активность пищеварительных ферментов в биоптатах тонкой кишки при патологии ЖКТ. РЖГК 1996; 5 (3): 87–88.

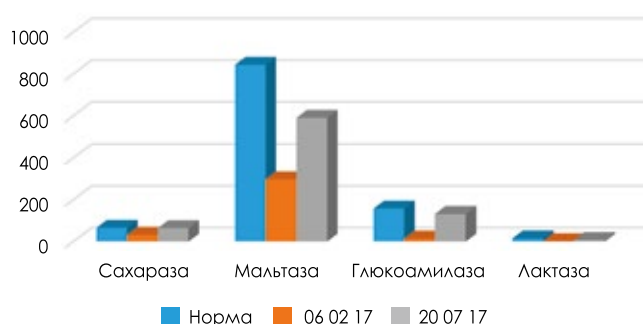


Рисунок 6. Активность ферментов СОТК у больной Я. до и после лечения ребамипидом.

13. Slyepchenko A., Maes M et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities Psychosom 2017; 86: 31–46. DOI: 10.1159/000448957.
14. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. Journal of Clinical Investigation 1962; 41: 3–8.
15. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. J. Ann. Clin. Biochem. 1969; 6: 24–27.
16. Fritz E, Hammer J, Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. Gastroenterology. 2003; 124 (4): A434 /doi.org/10.1016/s0016-5085(03)82194.
17. Shepherd S. J., Lomer M. C., Gibson P. R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. The American Journal of Gastroenterology. 2013; 108: 707–717. doi.org/10.1038/ajg.2013.96.
18. Ардатская М. Д., Логинов В. А., Минушкин О. Н. Новые возможности диагностики и коррекции микророзкологических нарушений кишечника. Consilium medicum. 2013; 2 (Гастроэнтерология): 51–58.
19. Шендеров Б. А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013; 1–2: 21–50.
20. Фадеева Н. А., Ручкина И. Н., Парфенов А. И. и др. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. Тер арх 2013; 2: 21–26.
21. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. Dig Dis Sci. 1998; 43: 5S–13S. PubMed Google Scholar.
22. Симаненков В. И., Тихонов С. В. Ребамипид — новые возможности гастроэнтеропротекции. Терапевтический архив 2015; 87 (12): 134–137.
23. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. Journal of human nutrition and dietetics. 2011; 24: 487–495. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.
24. Mercer J., Eagles M. E., and Talbot I. C. Brush border enzymes in coeliac disease: histochemical evaluation. J. Clin. Pathol. 1990 April; 43 (4): 307–312.
25. Яковенко Э. П., Арафонова Н. А., Иванов А. Н., Яковенко А. В., Алдиярова М. А., Волошейникова Т. В., Григорьева Ю. В., Солуянова И. П. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Тер. архив. 2016; 88 (4): 88–92 doi: 10.17116/terarkh201688488–92.
26. Парфенов А. И., Белостоцкий Н. И., Хомерики, С. Г., Ахмадулина О. В., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Дбар С. Р. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. Терапевтический архив 2019; 91 (2): 25–31.
27. Парфенов А. И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медпрогресс, 2019. — с.: 208 ил.

Для цитирования. Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., Быкова С. В., Ахмадулина О. В., Дбар С. Р., Звяглова М. Ю., Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — 6 (381). — С. 37–46.



Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды «Карачинская» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени



А. Б. Кривошеев

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф.¹А. Д. Куимов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹Т. А. Тугулева, врач-кардиолог²

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

²ООО «Реафан» — медицинский консультативный центр, г. Новосибирск

Use of chloride-bicarbonate sodium mineral water 'Karachinskaya' in patients with non-alcoholic fatty liver disease

A. B. Krivosheev, A. D. Kuimov, T. A. Tuguleva

Novosibirsk State Medical University, Medical Advisory Centre 'Reafan'; Novosibirsk, Russia

Резюме

Целью исследования являлось определение для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) возможности и эффективности курсового применения хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (МВ) (на примере МВ «Карачинская»). Обследовано 76 пациентов (20 женщин и 56 мужчин) с НАЖБП в возрасте от 42 до 72 лет (средний возраст $59,4 \pm 1,2$ года). Принимали МВ по 200 мл в 8, 10, 12, 15 и 17 часов (пять раз в сутки в объеме 1000 мл), комнатной температуры ($18-20^\circ\text{C}$). Курс приема составил 10 дней. В динамике лечения оценивали показатели липидного спектра: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, индекс атерогенности. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. 1. У наблюдаемых больных с НАЖБП наблюдается коморбидная патология: регистрируется не менее 3–4 заболеваний внутренних органов одновременно. Наиболее часто обнаруживаются патология сердечно-сосудистой системы и расстройства углеводного обмена. 2. У подавляющего большинства больных выявлены расстройства липидного обмена. Наиболее значимые нарушения характеризовались повышением уровня общего холестерина. 3. Включение 10-дневного питьевого курса хлоридно-гидрокарбонатной натриевой МВ «Карачинская» способствует коррекции липидного обмена. Выявленный гипохолестеринемический эффект МВ «Карачинская» при легкой и умеренной гиперхолестеринемии позволяет рекомендовать ее для немедикаментозной коррекции повышенного уровня общего холестерина, который рассматривается в настоящее время как установленный фактор риска ИБС и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидная патология, хлоридно-гидрокарбонатная натриевая минеральная вода «Карачинская», показатели липидного обмена, коррекция гиперхолестеринемии.

Summary

The aim of the study was to determine for patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) the possibilities and effectiveness of the course use of chloride-bicarbonate sodium mineral water (MW) (by the example of MW 'Karachinskaya'). A total of 76 patients (20 women and 56 men) with NAFLD aged 42 to 72 years (mean age 59.4 ± 1.2 years) were examined. MW was taken in 200 ml in 8, 10, 12, 15 and 17 hours (5 times a day, in a volume of 1,000 ml), room temperature ($18-20^\circ\text{C}$). The course of treatment was 10 days. In the dynamics of treatment, lipid spectrum parameters were evaluated: total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoprotein cholesterol, atherogenic index. The results obtained allow us to draw the following conclusions. 1. In patients with NAFLD observed by us, comorbid pathology is observed at least 3–4 diseases of internal organs are registered at the same time. The most frequently detected pathology of the cardiovascular system and disorders of carbohydrate metabolism. 2. The vast majority of patients revealed lipid metabolism disorders. The most significant disorders were characterized by increased levels of total cholesterol. 3. The inclusion of the 10-day drinking course of the chloride-bicarbonate sodium MW 'Karachinskaya' contributes to the correction of lipid metabolism. The identified cholesterol-lowering effect of MW 'Karachinskaya' with mild and moderate hypercholesterolemia allows recommending it for non-pharmacological correction of elevated total cholesterol, which is currently considered as an established risk factor for IHD and arterial hypertension.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, comorbid pathology, chloride-hydrocarbonate sodium mineral water 'Karachinskaya', lipid metabolism indicators, correction of hypercholesterolemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет гетерогенную группу поражений печени. Поэтому понятие о НАЖБП включает целый спектр заболеваний: жировую дистрофию или стеатоз печени, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов или неалкогольный стеатогепатит, фиброз с возможностью прогрессирования и исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1]. В настоящее время НАЖБП рассматривается как самостоятельное заболевание, имеющее характерные клинико-биохимические расстройства и морфологические изменения. НАЖБП

включена в группу патологических состояний печени, в основе которых лежат метаболические нарушения [2]. В РФ эпидемиологическое исследование DIREG_L 01903, проведенное в 2007 году, показало, что НАЖБП выявляется у 26,1 % пациентов, из них у 79,9 % обнаруживается стеатоз печени, у 17,1 % — стеатогепатит и у 3,0 % — цирроз печени [3]. Проведенное через семь лет исследование DIREG 2 позволило констатировать, что выявляемость НАЖБП в амбулаторных условиях возросла до 37,3 %, а максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,3 %)

[4]. НАЖБП выявляется во всех возрастных группах, а ее частота увеличивается с возрастом больных [4, 5]. В настоящее время в РФ проживают около 30 млн пожилых людей, по прогнозам демографов, их число в ближайшие годы будет увеличиваться [6]. Многие медицинские аспекты являются общими для пациентов старших возрастных групп и всего населения. Вместе с тем ряд из них, особенно вопросы лечения, отражают специфические моменты, характерные только для лиц пожилого и старческого возраста [7, 8]. Заболевания внутренних органов, особенно коморбидные, в этиологическом и патогенетическом плане затрагивают вопросы адаптации человека к современным условиям жизни и связаны с такими медико-социальными проблемами, как здоровый образ жизни и здоровье человека как таковое [9, 10]. Как свидетельствует практический опыт, в повышении эффективности лечения коморбидных состояний большую роль играют природные факторы [10, 11]. Доказано, что внутреннее и наружное применение минеральных вод (МВ) оказывает мощное воздействие на патогенетические звенья многих заболеваний внутренних органов [12, 13, 14]. В современных условиях лица пожилого возраста могут вести достаточно активный образ жизни. Это не только туризм, но и санаторно-курортное лечение, где одним из активных лечебных факторов является питьевой прием МВ. Вместе с тем о применении немедикаментозных методов лечения при НАЖБП имеются единичные сообщения [15], а также у лиц пожилого возраста их роль в лечении изучена недостаточно. В связи с чем целью исследования являлось определение для пациентов с НАЖБП возможности и эффективности курсового применения хлоридно-гидрокарбонатной натриевой МВ (на примере МВ «Карачинская»).

Материалы и методы

В разработку данного сообщения включены результаты обследования 76 пациентов (20 женщин и 56 мужчин) с НАЖБП в возрасте от 42 до 72 лет (средний возраст $59,4 \pm 1,2$ года). Все больные были европейской расы. Обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ. Диагноз НАЖБП устанавливался согласно критериям клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП Российской гастроэнтерологической ассоциации [1].

Пациентам в базисную терапию основного заболевания включали 10-дневный питьевой курс МВ. Использовали хлоридно-гидрокарбонатную натриевую МВ «Карачинская». По химическому составу и физическим свойствам эта МВ соответствует ГОСТу и может использоваться для внутреннего употребления как питьевая лечебно-столовая (ГОСТ Р 54316–2011). Удельный вес МВ — 1,0017. Температура — $28,5^{\circ}\text{C}$, pH — 8,25. Сухой остаток на 1000 мл — 2,05. Дебит воды — $283 \text{ м}^3/\text{сут}$. Ионный состав: катионы натрия, аниона хлора, гидрокарбоната, йод, бром, кремневая кислота, аммиак. Основными составляющими МВ «Карачинская» являются: хлор, сульфаты, гидрокарбонат, калий, натрий, кальций, магний. По этим главным составным частям МВ и получила название [16]. Прини-

мали МВ по 200 мл в 8, 10, 12, 15 и 17 часов (5 раз в сутки, в объеме 1000 мл), комнатной температуры ($18\text{--}20^{\circ}\text{C}$). Курс приема составил 10 дней. На период приема МВ из рациона исключали чай, кофе и другие напитки.

Критериями включения в исследование являлись: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; верифицированный диагноз НАЖБП согласно критериям клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП Российской гастроэнтерологической ассоциации [1].

Критериями исключения для участия пациентов в исследовании являлись: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, тяжелая сердечная недостаточность $\text{ФК}_{\text{III-IV}}$ — $\text{НК}_{\text{IIb-III}^*}$ хроническая болезнь почек тяжелой стадии, декомпенсированный сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, декомпенсированный цирроз печени, хроническая алкогольная интоксикация, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени, декомпенсированная бронхиальная астма, онкологические заболевания, генетически индуцированные заболевания печени (болезнь Коновалова-Вильсона, наследственный гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина и др.). Исключались пациенты, принимающие препараты, оказывающие гипополипидемический эффект (статины, адеметионин, фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота).

Все больные обследованы общепринятыми клиническими и биохимическими методами исследований, которые позволяют оценить функцию органов и систем организма. С помощью анализатора Beckman Coulter (США) определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ). Для оценки оптимальных значений липидных параметров в плазме крови были использованы российские рекомендации пятого пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [17]. За нормальный уровень ОХС принимали значение менее $5,0 \text{ ммоль/л}$, умеренно повышенный — от $5,0$ до $5,9 \text{ ммоль/л}$, высокий — $6,0 \text{ ммоль/л}$ и более. Уровень ТГ в норме не превышал $1,7 \text{ ммоль/л}$. Определяли показатели липидного спектра: 1) холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — целевое значение выше $1,15 \text{ ммоль/л}$; 2) содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по формуле $\text{ТГ}/2,2$ (целевое значение менее $0,34 \text{ ммоль/л}$). При значении уровня ТГ более $4,5 \text{ ммоль/л}$ показатель не рассчитывался; 3) содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$. Целевое значение показателя менее $2,6 \text{ ммоль/л}$; 4) индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле: $\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} / \text{ХС-ЛПВП}$. Целевое значение менее 3,0. Дополнительно уровень ОХС оценивали по классификации Европейского атеросклеротического общества [18]: до $5,2 \text{ ммоль/л}$ — нормальный уровень, $5,3\text{--}6,5 \text{ ммоль/л}$ — легкая гиперхолестеринемия; $6,6\text{--}7,8 \text{ ммоль/л}$ — умеренная; более $7,8 \text{ ммоль/л}$ — высокая. Определение показателей липидного спектра проводили в динамике: до начала приема МВ и по окончании через 10 дней. Курс лечения проводился в амбулаторных условиях.

Всем пациентам проводили рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, которое записывали на электрокардиографе РД-12 (Россия), а ультрасонографию органов брюшной полости на аппарате MyLab-90 (Корея). У части больных по показаниям проводили спирометрию с бронхологической пробой на спирометре Эльф-Ласпек-01 (Россия), холтеровское ЭКГ-мониторирование на аппарате Cardio-astel (Россия), эхокардиоскопию на аппарате Dornje 4800 (Германия), суточное мониторирование артериального давления на приборе BpLab (Корея).

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики при помощи компьютерной программы Microsoft Excel (версия 6) с расчетом средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки ($\pm m$), t -критерия Стьюдента для независимых выборок корреляционного анализа. Достоверность различий (p) устанавливали по таблице Стьюдента с учетом числа наблюдений. Различия между средними величинами изучаемых биохимических и клинических признаков в абсолютном или процентном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

НАЖБП у всех пациентов была диагностирована впервые при обследовании по поводу различных заболеваний внутренних органов. При этом была констатирована коморбидная патология. До верификации НАЖБП 36 больных (47,4%) от 2 до 12 лет (в среднем $3,6 \pm 0,4$ года) наблюдались по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), а 72 пациента (94,7%) состояли на диспансерном учете у терапевта в течение 3–16 лет (в среднем $4,7 \pm 0,4$ года) с артериальной гипертензией, которая у 32 больных сочеталась с различными формами ИБС (стенокардия напряжения, аритмический вариант). У обследованных пациентов были верифицированы и другие патологические состояния внутренних органов. Хроническая обструктивная болезнь легких наблюдалась у 19 человек (25,0%). В 2,5 раза чаще регистрировались заболевания органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пищевод Баррета, грыжа пищевода и отверстия диафрагмы), которые выявлены у 44 пациентов (57,9%). Также у большинства больных (70 человек, 92,1%) имелись расстройства углеводного обмена (прандиальная и постпрандиальная гипергликемия, нарушение толерантности глюкозе и сахарный диабет типа 2).

У всех больных имели место избыточная масса тела (ИМТ) и абдоминальное ожирение. ИМТ оказалась достоверно ($p < 0,05$) выше у женщин ($35,3 \pm 1,2$ и $32,2 \pm 0,7$ кг/м² соответственно). Критерием верификации абдоминального ожирения является окружность талии (ОТ). ОТ у мужчин составила $111,5 \pm 1,7$ см, у женщин — $108,7 \pm 3,8$ см. Однако с учетом критериев Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), утвержденных в 2005 году [19] и рекомендованных для верификации метаболического синдрома, ОТ превышала целевой уровень у женщин на 26,4%, а у мужчин только на 15,7%. Достоверных различий не обнаружено ($p > 0,5$), однако у женщин данный показатель оказался в 1,5 раза выше.

При анализе показателей липидного спектра обнаружены следующие изменения (см. табл.). У большинства пациентов зарегистрирована гиперхолестеринемия различной степени выраженности, уровень которой на фоне приема МВ заметно снижался. Следует отметить, что при нормальном уровне ОХС значения данного показателя не изменялись и оставались на прежнем уровне. По критериям российских рекомендаций пятого пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [17] умеренно повышенный уровень ОХС (от 5,0 до 5,9 ммоль/л) и высокий (более 6,0 ммоль/л) зарегистрирован у 61 пациента (80,3%). Достоверное снижение уровня ОХС у всех обследованных, особенно с высоким уровнем ОХС (более 6,0 ммоль/л), вызывало некоторые сомнения. Поэтому нами были проведены дополнительные расчеты согласно критериям гиперхолестеринемии по классификации Европейского атеросклеротического общества [18]. Нормальный уровень ОХС (до 5,2 ммоль/л) зарегистрирован у 20 пациентов (26,3%). Достоверное снижение уровня ОХС отмечено только при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. Тогда как у 11 больных (14,5%) с высокой гиперхолестеринемией (от 7,9 до 11,2 ммоль/л) значения этого показателя практически не изменялись (см. табл.).

Уровень ТГ оставался практически на исходном уровне. Среди других показателей липидного обмена следует отметить заметную положительную динамику ХС-ЛПВП, а также достоверное снижение уровня индекса атерогенности.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, у наблюдаемых нами больных с НАЖБП имеется коморбидная патология — регистрируется не менее 3–4 заболеваний внутренних органов одновременно. Наиболее часто регистрировались патология сердечно-сосудистой системы и расстройства углеводного обмена. Во-вторых, у подавляющего большинства больных обнаружены расстройства липидного обмена. Наиболее значимые расстройства характеризовались повышением уровня ОХС. В-третьих, включение 10-дневного питьевого курса хлоридно-гидрокарбонатной натриевой МВ «Карачинская», как показали наши предыдущие исследования [20, 21], способствует коррекции липидного обмена, особенно ОХС. Выявленный нами гипохолестеринемический эффект МВ «Карачинская» позволяет рекомендовать ее для немедикаментозной коррекции повышенного уровня ОХС, который рассматривается в настоящее время как установленный фактор риска ИБС и артериальной гипертензии. Следует отметить, что в последнее время использованию немедикаментозных методов в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы придается большое значение.

Механизм корригирующего действия МВ «Карачинская» при нарушенном обмене липидов при внутреннем приеме остается неясным. Ранее А. П. Авцин и соавт. [22] показали, что магний и калий, являясь основными внутриклеточными элементами, при нормальной концентрации обеспечивают активность ферментативных систем, регулирующих метаболические процессы. По мнению ряда исследователей, именно магний является природным гиполипидемическим агентом. Выявлена достоверная связь дефицита магния и атерогенных дислипидемий, а применение препаратов

Таблица
Показатели липидного обмена у пациентов с НАЖБП (М ± m)

Показатели	Контрольные значения [17, 18]	До лечения	После лечения через 10 дней
Критерии показателей липидного обмена. Российские рекомендации пятого пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [17]			
Общий холестерин, ммоль/л Норма (n = 15) Умеренно повышенный (n = 13) Высокий (n = 48)	< 5,0 5,0–5,9 6,0 и выше	4,2 ± 0,2 5,4 ± 0,1* 7,5 ± 0,2*	4,2 ± 0,2 4,4 ± 0,2* 5,9 ± 0,2*
Триглицериды, ммоль/л (n = 76)	< 1,7	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2
ХС-ЛПВП, ммоль/л (n = 76)	> 1,0 (мужчины) > 1,2 (женщины)	0,94 ± 0,05	1,47 ± 0,32
ХС-ЛПНП, ммоль/л (n = 76)	> 3,5	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,2
ХС-АПОНП, ммоль/л (n = 76)	< 0,34	0,64 ± 0,06	0,64 ± 0,06
Индекс атерогенности (n = 76)	< 3,0	4,9 ± 0,4*	3,6 ± 0,5*
Критерии гиперхолестеринемии по классификации Европейского атеросклеротического общества [18]			
Нормальный уровень ОХС, ммоль/л (n = 20)	< 5,2	4,4 ± 0,1	4,2 ± 0,2
Легкая гиперхолестеринемия, ммоль/л (n = 18)	5,3–6,5	5,9 ± 0,1*	4,7 ± 0,3*
Умеренная гиперхолестеринемия, ммоль/л (n = 27)	6,6–7,8	7,1 ± 0,1*	6,1 ± 0,2*
Высокая гиперхолестеринемия, ммоль/л (n = 11)	> 7,8	9,0 ± 0,3	8,1 ± 0,4

Примечание: * — различия статистически достоверны (p < 0,050–0,001).

магния у пациентов с гипомagneмией приводит к снижению содержания липопротеидов низкой плотности [23]. Вместе с тем с позиций только стабилизации концентрации магния, гиполипидемический эффект внутреннего приема МВ «Карачинская» трудно объяснить, так как содержание этого элемента в используемой нами МВ менее 50 мг/л. В магнийсодержащих МВ («Владимирская», «Смоленская», Donat Mg и др.) концентрация магния в 15–20 раз выше [24].

Нам представляется более логичным объяснить механизм гиполипидемического действия и наступающую вскоре биохимическую ремиссию с позиций генетической индукции. Р.И. Солганик [25] показал в эксперименте, что при введении некоторых индукторов вслед за интенсивным образованием функционально активных белков в тканях-мишенях наступает срыв, своеобразное «истощение» генов клетки. В результате этого биосинтез ферментов резко падает и не восстанавливается в течение продолжительного времени. Автор высказал предположение о возможности использовать длительную «истощающую» индукцию с терапевтическими целями при заболеваниях обмена веществ. Согласно современным представлениям МВ при поступлении в желудок оказывает кратковременное ощелачивающее действие, повышая тем самым pH до 5,5–6,0. В результате стимулируется секреция гастрина и моторно-эвакуационная функция желудка. Содержимое желудка вместе с МВ быстро поступает в двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тонкой кишки, в слизистой которых сосредоточены до 80% интерстициальных гормонов, являющихся специфической эндокринной системой, регулирующей функцию желудочно-кишечного тракта. Центральным звеном механизма действия МВ является взаимодействие макро- и микроионов воды с эндокринными клетками АПУД-системы пищеварительного тракта [26]. Б. Г. Кузнецов и соавт. [27] высказали предположение, что эффекты (ощелачивание

внутрижелудочной среды, смыв желудочного содержимого с остатками пищевых масс в кишечник и др.), инициируемые МВ, служат своего рода пусковым сигналом для активации гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, сфера влияния которой распространяется не только на органы пищеварения, но и на организм в целом. Это обусловлено тем, что кишечная эндокринная система продуцирует не только гормоны с пищеварительными эффектами (гастрин, секретин, холестокинин, панкреозимин и др.), но и такие гормоны, как адренокортикотронный, кортизол, серотонин, интерстициальный пептид и многие другие. Установлена способность МВ стимулировать раннюю фазу секреции инсулина [27]. Поэтому считают, что кишечная эндокринная система обладает удивительным свойством «прибора раннего оповещения». И многие метаболические эффекты МВ реализуются в основном при участии гормонов пищеварительной системы [28].

Под воздействие МВ активируется секреция холецистокинина, в результате при сокращении желчного пузыря повышается выделение желчи и содержащихся в ней желчных кислот в просвет кишечника для обеспечения процессов пищеварения. Для нового синтеза желчных кислот необходимый холестерин поступает из сыворотки крови, в результате его концентрация в сыворотке крови понижается. Необходимо отметить, что МВ при длительном применении за счет активации деятельности пищеварительной системы инициирует процессы формирования адаптивно-компенсаторных процессов через активацию гипоталамо-надпочечниковой системы и физиологического антагониста инсулина — панкреатического глюкагона [28], то есть возникает своеобразная тесная связь между стрессом и адаптацией [29]. В подтверждение этой теории Н.Д. Полушиной и В.К. Фролковым [28] было установлено, что даже однократный прием МВ «Ессентуки № 17» на 36–45%

повышает уровень в крови гормонов (АКТГ, кортизола, тироксина, трийодтиронина, метионинэнке-фалина, лейцин-энкефалина). Отмеченный эффект влияния питьевых МВ на гипоталамико-надпочечниковую, тиреоидную и систему эндогенных опиатов имеет прямое отношение к процессам адаптогенеза и позволяет отнести МВ к мягким стрессорам, по силе воздействия близким к физиологическим.

Вероятно, пролонгированный гипохолестеринемический эффект питьевого приема хлоридно-гидрокарбонатной натриевой МВ «Карачинская» обеспечивается неспецифическим влиянием МВ на гормональную регуляцию обмена веществ и развития адаптогенеза. При повторении стресс-воздействия в качестве питьевого приема МВ в регуляторных системах организма развиваются так называемые долговременные адаптативные реакции [30]. Из представленных данных можно высказать предположение о том, что питьевой прием МВ «Карачинская» формирует долговременные адаптативные реакции в гормональных системах различного уровня регуляции, в частности, активируются механизмы, способствующие стабилизации липидного обмена. В этом отношении, вероятно, немаловажную роль играют объемы принимаемой МВ. Как показали наши исследования, 1000 мл в сутки является оптимальным минимальным объемом МВ, который может оказывать стресс-воздействие и стабилизировать обменные процессы.

Таким образом, хлоридно-гидрокарбонатная натриевая МВ «Карачинская» при курсовом питьевом приеме оказывает избирательное стресс-воздействие при нарушениях

метаболических процессов, способствуя их стабилизации. Одновременно нормально протекающие обменные процессы не подвергаются этому эффекту, их дестабилизации не происходит. Побочных реакций при питьевом приеме МВ не наблюдалось. Это дает основание рекомендовать использование хлоридно-гидрокарбонатную натриевую МВ «Карачинская» в качестве эффективного средства повышения резервов здоровья и профилактики заболеваний.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (2): 1–20.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ. 2012.
3. Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Тонких Ю.А. Распространенность и факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у взрослого городского населения Сибири (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG_L01903). Российские медицинские вести. 2010; 2: 4–12.
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова А.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (6): 31–41.
5. Куимов А.Д., Кривошеев А.Б., Попов К.В., Ложкина Н.Г., Богорянова П.А., Кондратова М.А., Губанова С.К. Возрастные и гендерные особенности неалкогольной жировой болезни печени. Сибирский научный медицинский журнал. 2017; 37 (1): 48–54.
6. Денисова Т.П., Тюльтева Л.А. Гериатрическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство. 2011.



7. Руководство по гериатрии. Особенности клиники и лечения в пожилом и старческом возрасте. Под ред. акад. Д. Ф. Чеботарева, проф. Н. Б. Маньковского. М.: Медицина. 1982.
8. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис. 2003.
9. Куимов А. Д., Поляков В. Я., Кривошеев А. Б., Шалмина Г. Г., Хританков В. Ф., Хавин П. П. Оздоровительное и лечебное применение минеральной воды «Карачинская». Новосибирск: Сибмедицат НГМУ, 2007.
10. Попов К. В., Гантимурова О. Г., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б. Немедикаментозное лечение ишемической болезни сердца. Новосибирск: Сибмедицат НГМУ. 2015.
11. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Хавин П. П. Состояние функциональных и метаболических процессов на фоне приема хлоридно-гидрокарбонатно-натриевой минеральной воды «Карачинская». Бюллетень СО РАМН. 2006; 119 (1): 48–52.
12. Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Хавин П. П. Влияние хлоридно-гидрокарбонатно-натриевой минеральной воды «Карачинская» на обмен липидов. Бюллетень СО РАМН. 2006; 119 (1): 41–47.
13. Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Хавин П. П. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2007; 5: 17–21.
14. Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Хавин П. П. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды при метаболическом синдроме. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2009; 1: 40–42.
15. Пак А. Г. Санаторно-курортное лечение работников химической промышленности с неалкогольной жировой болезнью печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 1: 97–98.
16. Воды минеральные природные. Питьевые. Общие технические условия. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 54316–2011. М.: Стандартинформ. 2011.
17. Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Бойцов С. А., Бубнова М. Г. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М.: 2012.
18. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300–1331. GL.
19. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consilium medicum. 2005; 9: 725–733.
20. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Хавин П. П., Морозова А. А. Немедикаментозная коррекция обменных нарушений и функциональных расстройств билиарного тракта при метаболическом синдроме. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2009; 4: 23–27.
21. Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Попов К. В., Гантимурова О. Г., Кондратова М. А. Немедикаментозные методы коррекции коморбидной патологии у лиц пожилого возраста. Сибирский медицинский вестник. 2018; 2: 19–24.
22. Авцин А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека (Этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина. 1981.
23. Шилов А. М., Святов И. С., Чубарова М. В., Санадзе И. Д. Результаты применения магний содержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемий. Клиническая медицина. 1998; 4: 35–37.
24. Выгоднер Е. Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. М.: Медицина. 1987.
25. Солганик Р. И. Роль генетической индукции в нормальных и патологических процессах. Вестник АМН СССР. 1968; 8: 3–11.
26. Уголев А. М. Энтеринальная (кишечная) гормональная система. Л.: Медицина. 1978.
27. Кузнецов Б. Г., Саакян А. Г., Осипов Ю. С. и др. Гормональные механизмы действия питьевых минеральных вод при язвенной болезни. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 1984; 6: 1–7.
28. Полушина Н. Д., Фролков В. К. Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы). Пятигорск. 1997.
29. Симонов П. В. Эмоциональный стресс. М.: Медицина. 1981.
30. Пономаренко Г. Н., Золотарева Т. А. Физические методы лечения в гастроэнтерологии. СПб.: ИИЦ Балтика. 2004.

Для цитирования. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Тугулева Т. А. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды «Карачинская» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — 6 (381). — С. 47–52.



**САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКОЕ
РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

XI НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ - 2019

**Санкт-Петербург
12-13 апреля**



**Park Inn by Radisson Pribaltiyskaya
Васильевский остров
ул. Кораблестроителей д.14**

**К УЧАСТИЮ В XI МЕЖДУНАРОДНОМ КОНГРЕССЕ ПРИГЛАШАЮТСЯ
РЕНТГЕНОЛОГИ, РАДИОЛОГИ, ЛУЧЕВЫЕ ТЕРАПЕВТЫ, ВРАЧИ УЗД,
РЕНТГЕНОЛАБОРАНТЫ**

СПРО
www.spbra.ru 2019

**РЕГИСТРАЦИЯ В ЛИЧНОМ КАБИНЕТЕ
НА САЙТЕ WWW.SPBRA.RU**

Коррекция функциональных запоров у маломобильных пациентов, перенесших инсульт

М. С. Турчина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
М. В. Букреева, ассистент кафедры внутренних болезней
Л. Ю. Королева, аспирант
Ж. Е. Анненкова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
Л. Г. Поляков, студент 6 курса

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

Correction of functional constipation in patients with limited mobility after stroke

M. S. Turchina, M. V. Bukreeva, L. Yu. Korolyova, Zh. E. Annenkova, L. G. Polyakov
 Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

Резюме

В настоящее время проблема ранней реабилитации больных, перенесших инсульт, имеет важное значение, так как по распространенности цереброваскулярных заболеваний и инвалидизации после перенесенных инсультов Россия стоит на одном из первых мест в мире. Комплекс медицинской реабилитации таких пациентов должен предусматривать раннее и наиболее полное восстановление всех функций организма, обучение пациента утраченным навыкам, ресоциализацию пациента и улучшение качества жизни. Одним из факторов, способствующих существенному снижению качества жизни после перенесенного инсульта, является развитие хронических запоров. В статье отражены современные способы коррекции хронических запоров у маломобильных пациентов.

Ключевые слова: маломобильные пациенты, функциональный запор, лечение, качество жизни.

Summary

Currently, the problem of early rehabilitation of stroke patients is important, since in terms of the prevalence of cerebrovascular diseases and disability after suffering a stroke, Russia is one of the first places in the world. The complex of medical rehabilitation of such patients should provide for the early and most complete restoration of all body functions, patient education for lost skills, re-socialization of the patient and improvement of the quality of life. One of the factors contributing to a significant reduction in the quality of life after a stroke is the development of chronic constipation. The article reflects the modern methods of correction of chronic constipation in patients with limited mobility.

Key words: patients with limited mobility, functional constipation, treatment, quality of life.

Введение

В настоящее время цереброваскулярные заболевания занимают одно из ведущих мест среди причин инвалидности. При этом в России заболеваемость инсультами — одна из самых высоких в мире. Улучшению прогноза у больных, перенесших инсульт, и снижению степени инвалидизации таких пациентов способствуют своевременно и качественно проведенные реабилитационные мероприятия. Медицинская реабилитация подразумевает комплекс мероприятий, способствующих восстановлению нарушенных в результате заболевания функций организма, а также социальную адаптацию пациента [5, 7].

У больных, перенесших инсульт, выделяют три основных вида нарушений [7]:

1. собственно повреждение (двигательные, речевые, когнитивные,

тазовые, эмоционально-волевые нарушения и т. д.), а также осложнения основного патологического процесса (инфекции мочевыводящих путей, падения, тромбоэмболии, постинсультные артропатии и т. д.);

2. нарушение способностей (нарушение способности к ходьбе, самообслуживанию, выполнению сложных бытовых навыков и т. д.);
3. нарушение социального функционирования (ограничение социальной роли, выполняемой больным до инсульта).

Таким образом, реабилитационные мероприятия должны быть направлены на коррекцию всех видов нарушений и включать как можно более полное восстановление нарушенных функций организма, обуче-

ние пациента навыкам самообслуживания, ходьбы, речи и т. д., а также социализацию больного [5].

К основным принципам медицинской реабилитации у больных после инсульта относятся [5, 7]:

- раннее начало реабилитационных мероприятий;
- систематичность и длительность проведения реабилитации;
- комплексный и мультидисциплинарный подход к реабилитации;
- адекватность реабилитационных программ с учетом индивидуальных особенностей;
- активное участие в реабилитации самого пациента.

Для обеспечения своевременности и качества проведения реабилитационных мероприятий Союзом реабилитологов России была разработана шкала реабилитацион-

ной маршрутизации (ШРМ). Она предусматривает бальную оценку необходимости реабилитации. При значениях 0–1 балл нет выраженного нарушения функций организма и пациент не нуждается в реабилитационных мероприятиях; 2–3 балла — активность пациента ограничена, в некоторых случаях нужна помощь посторонних лиц, при этом необходима реабилитация в условиях дневного стационара; 4–5 баллов — маломобильные пациенты, нуждающиеся в уходе, необходимо лечение в условиях отделения реабилитации; 6 баллов — тяжелые пациенты с нарушениями сознания и нейромышечных функций (бульбарные нарушения, тетрапарезы), лечение в условиях круглосуточного стационара [3].

Наиболее важными проблемами реабилитации больных, перенесших инсульт, считается восстановление двигательных, когнитивных и речевых функций. В то же время немалую проблему для таких больных представляет нарушение нормальной функции кишечника, что способствует снижению качества жизни. У большей части маломобильных пациентов, имеющих 4–5 баллов по шкале ШРМ, наблюдается развитие хронических запоров [5].

К основным клиническим проявлениям хронического функционального запора относятся [1, 2]:

- уменьшение числа актов дефекации до трех и менее в неделю;
- уменьшение объема каловых масс при дефекации (менее 35 г в сутки);
- тип стула соответствует I–II по Бристольской шкале более чем в 25% дефекаций;
- чувство неполного опорожнения прямой кишки;
- более четверти дефекаций сопровождаются натуживанием, и иногда требуется необходимость пальцевого удаления каловых масс.

Основными причинами развития запоров у маломобильных пациентов является в первую очередь снижение подвижности, способствующее уменьшению моторики кишечника

и транзиту каловых масс. У ряда больных возникает нарушение чувствительности рецепторного аппарата прямой кишки, выполняющей функцию накопления и эвакуации каловых масс, что приводит к угнетению позывов к дефекации и развитию аноректальной дисфункции. Кроме того, имеет место снижение объема употребляемой пищи и жидкости, уменьшение содержания клетчатки в рационе, что способствует уплотнению каловых масс и уменьшению их объема [2].

Основными принципами лечения функциональных запоров у маломобильных пациентов должны являться [1, 2, 4, 6]:

- коррекция диеты (изменения объема и характера питания и водного баланса);
- мобилизация больных и по возможности увеличение двигательной активности;
- коррекция медикаментозной терапии и отказ от препаратов, способствующих усилению обстипации;
- физиотерапевтические процедуры (в отсутствие противопоказаний);
- восстановление моторной функции толстой кишки (использование прокинетики);
- применение слабительных средств.

Среди всех методов лечения применение слабительных препаратов должно осуществляться под строгим наблюдением и коррекцией лечащего врача, так как бесконтрольное использование ряда препаратов может вызвать развитие привыкания и феномен «ленивой толстой кишки» [4, 6].

Материалы и методы

В исследование были включены 56 пациентов, находившихся на лечении в отделении нейрореабилитации, в возрасте от 58 до 76 лет, перенесших инсульт. Все пациенты имели 4–5 баллов по шкале ШРМ. У всех, включенных в исследование, отмечалось развитие функциональных запоров в соответствии с Римскими диагностическими критериями IV. Из исследования исключались пациенты, имеющие органическую

патологию ЖКТ. С целью коррекции запоров у пациентов двух групп использовалась лактулоза в дозировке 60 мл на ночь. В дальнейшем все исследуемые методом простой рандомизации были разделены на две группы по 28 человек. Первая группа в качестве коррекции функционального запора дополнительно получала тримебутин в дозе 200 мг три раза в сутки, вторая группа — микроклизмы Микролакс. Оценка состояния проводилась на 5-й, 10-й и 15-й дни. При этом оценивались частота дефекаций и тип стула по Бристольской шкале. Помимо этого была проведена оценка качества жизни до начала терапии и по окончании лечения в отделении нейрореабилитации с использованием опросников SF-36 и GSRS.

Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза у пациентов, включенных в исследование, на момент поступления в отделение нейрореабилитации уточнялись методы коррекции нарушений стула. При этом у 24 (42,8%) пациентов коррекция функциональных запоров осуществлялась диетой, 18 (32,1%) пациентов употребляли слабительные раздражающего действия, 10 (17,8%) пациентов использовали свечи с глицерином, 4 (7,3%) пациента принимали лактулозу. Таким образом, ни один пациент, включенный в исследование, не получал полноценную терапию хронического запора, направленную на коррекцию всех причин развития обстипации. Данный пример показывает, что в большинстве случаев врачи-неврологи не уделяют должного внимания коррекции хронических запоров у маломобильных пациентов, делая упор на восстановление двигательных, когнитивных и речевых функций. В то время как данная проблема приводит к существенному ухудшению качества жизни больных.

Частота актов дефекации на фоне лечения оценивалась в интервале пяти дней, учитывался средний показатель в группе. При оценке частоты дефекаций на пятый день достоверных отличий в двух группах не было, однако уже на 10-й день

у пациентов второй группы частота дефекаций достоверно увеличилась по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,01$), а на 15-й день превышала таковой показатель в первой группе в два раза (рис. 1).

Всем пациентам проводилась оценка типа стула по Бристольской шкале до начала терапии и в процессе лечения. При этом во второй группе на фоне использования Микролакса с 15-го дня отмечалось достоверное уменьшение дефекаций с первым и вторым типами стула по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,01$) (рис. 2). Данный факт обусловлен дополнительным влиянием Микролакса на размягчение консистенции каловых масс.

На фоне проводимой терапии у части пациентов, получающих лактулозу, отмечался метеоризм (4 пациента из первой группы, 2 пациента из второй группы), что требовало снижения дозировки препарата.

Качество жизни маломобильных пациентов оценивалось при помощи опросников SF-36 и GSRS до начала лечения и на 15-й день. У пациентов, получавших Микролакс, отмечался более высокий общий балл по опроснику GSRS. Кроме того, пациенты второй группы показали более высокие результаты по окончании лечения по шкалам эмоционального функционирования и общего здоровья опросника SF-36, что, несомненно, улучшает процесс реабилитации маломобильных пациентов.

Выводы

При коррекции функциональных запоров у маломобильных пациентов пациенты и их родственники зачастую предпочитают самостоятельно использовать недостаточно эффективные методы (исключительно диетотерапия, применение смазывающих веществ), а также длительно используют слабительные раздражающего действия, что впоследствии может вызвать развитие лаксативной болезни и ухудшение качества жизни.

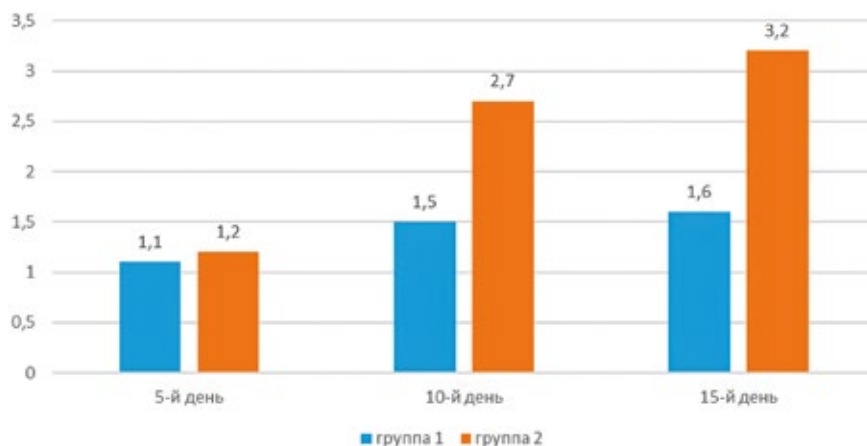


Рисунок 1. Динамика частоты стула на фоне терапии.

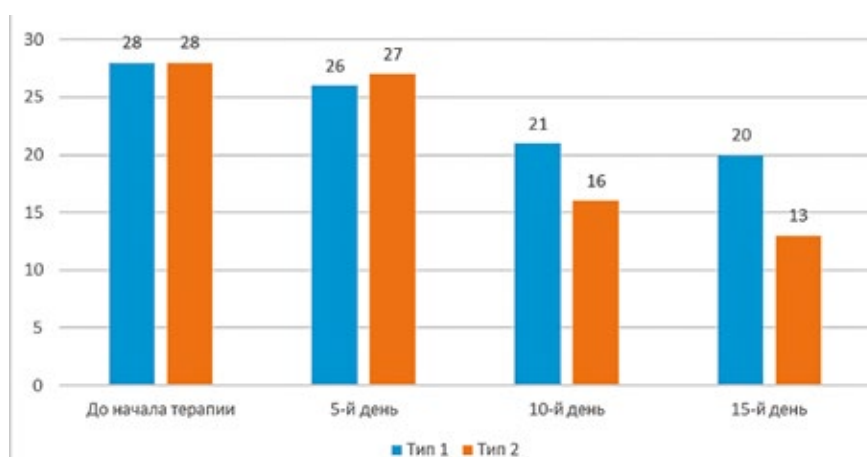


Рисунок 2. Динамика консистенции стула, соответствующей 1-му и 2-му типам по Бристольской шкале у маломобильных пациентов с запорами на фоне терапии.

Использование микроклизм Микролакс у маломобильных пациентов после инсульта является одним из наиболее эффективных методов коррекции функциональных запоров, способствующих достоверному улучшению качества жизни.

Список литературы

1. Карпунин О.Ю., Шакуров А.Ф., Савушкина Н.Ю., Можанов Е.В., Коломенский С.Н., Гильмутдинов А.А., Черенков Е.В., Зарипов Р.Р., Елеев А.А. К вопросу о диагностике и лечении хронического запора. // Практическая медицина. — 2014. — Т. 1., № 4 (80). — С. 49–53.
2. Минушкин О.Н. Функциональный запор: рекомендации по диагностике и лечению. // РМЖ. — 2016. — № 11. — С. 703–707.
3. Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705Н).

4. Турчина М.С. Применение комплексного слабительного в терапии хронических запоров у пациентов, длительно применяющих слабительные раздражающего действия. // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 77–79.
5. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Табиев И.И. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультными синдромами. // Медицинский совет. — 2016. — № 8. — С. 18–23.
6. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Принципы лечения хронического запора. // Медицинский совет. — 2012. — № 4. — С. 52–57.
7. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Реабилитация больных, перенесших инсульт. Восстановление двигательных, речевых, когнитивных функций. // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10, № 11. — С. 22–26.
8. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. // Архив внутренней медицины. — 2016. — № 4. — С. 53–57.



Н. Б. Губергриц

Уровень качества жизни и его динамика под влиянием лечения у больных хроническим панкреатитом

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

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

Е. Ю. Плотникова, д.м.н., проф. кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии³



Е. А. Крылова

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Донецкая обл., Украина

²ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Quality of life and its dynamics under influence of treatment in patients with chronic pancreatitis

N. B. Gubergrii, E. A. Krylova, E. Yu. Plotnikova

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine; Endotechnomed Co., Dnipro, Ukraine; Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Резюме

У 72 больных хроническим панкреатитом изучены показатели качества жизни с помощью общего опросника SF-36 (Short Form-36, Health Status Survey) в динамике лечения. Установлено, что заболевание ухудшает качество жизни больных, влияя на все уровни жизнедеятельности: физический, эмоциональный, ролевой, психологический, социального функционирования. После лечения качество жизни больных существенно улучшалось как по показателям физического, так и социального здоровья, повышались общий тонус и физическая активность днем, улучшался сон ночью.

Ключевые слова: хронический панкреатит, качество жизни.

Summary

In 72 patients with chronic pancreatitis were studied quality of life indicators using a common questionnaire the SF-36 (Short Form-36, Health Status Survey) in the dynamics of treatment. It was established that the disease affects the quality of life of patients, affecting all levels of life: physical, emotional, role, psychological, social functioning. After treatment, the quality of life of patients significantly improved both indicators of physical and social health of patients increased the overall tone and physical activity during the day, improves sleep at night.

Key words: chronic pancreatitis, quality of life.

Хронический панкреатит (ХП) занимает в последние годы ведущие позиции среди гастроэнтерологической патологии в связи с тем, что это заболевание прогрессирует и сопровождается осложнениями, которые ведут к повышению уровня смертности, социальным и профессиональным проблемам [2, 6, 8].

Эпидемиологические исследования, которые проводятся в мире, свидетельствуют о том, что распространенность и заболеваемость ХП растет на протяжении последних десятилетий. В России и Украине за последние годы распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) выросла более чем на 50%, а заболеваемость — более чем на 20% [2, 3, 5].

Главной целью консервативной терапии ХП является уменьшение или купирование болевого абдоминального синдрома, который значительно ухуд-

шает качество жизни (КЖ) больных ХП. Общеизвестно, что характер заболевания, как и ответ на его лечение, во многом зависят от широкого спектра индивидуальных особенностей пациента: его физиологического, психологического и эмоционального состояния.

В этой связи основной целью терапии ХП является не только купирование боли и других симптомов и предотвращение развития осложнений заболевания, но и улучшение КЖ пациентов [4, 9, 10]. Цель лечения — удлинить ремиссию заболевания и обеспечить возможность пациенту длительное время находится в обществе, снизить дискомфорт, вызванный болезнью. Одним из важнейших вопросов при оценке любого терапевтического вмешательства, особенно у больных хроническими заболеваниями, становится оценка пациентом КЖ, связанного со здоровьем.

По мнению экспертов ВОЗ, КЖ — это «восприятие индивидуумом его положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых индивидуум живет, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума» [9, 10]. История научного исследования КЖ началась с 1947 года, когда американский ученый D. Karnofsky впервые предложил нефизиологические методы оценки параметров рака. Следующим значительным шагом в этом направлении считается предложенная G. Engel в 1980 году биопсихологическая модель медицины [4].

КЖ является интегральным показателем, который отражает степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению. Важно понимать, что с помощью КЖ

оценивается не степень нарушений, а то, как человек переносит заболевание. Так, при патологии, которая протекает длительно, некоторые пациенты привыкают к своему состоянию, и изучение КЖ может показать улучшение эмоционально-психологического, социального и физического статуса пациента, но при этом заболевание не регрессирует и даже может значительно прогрессировать. Таким образом, многие специалисты считают функциональное состояние индикатором КЖ, однако его следует рассматривать только как способность индивидуума теперь выполнять задачи или функции, которые должны иметь конкретный результат.

В настоящее время активно изучаются возможности использования показателей КЖ в следующих направлениях: как дополнительный критерий при подборе индивидуальной схемы лечения; для определения степени тяжести состояния больного; для оценки результатов лечения; с целью всестороннего клинического анализа новых препаратов. Кроме того, параметры КЖ могут быть особенно информативными при изучении эффективности мероприятий по первичной или вторичной профилактике.

Методы изучения КЖ основаны на определении пациентом уровня своего благополучия в физических, психических, социальных и экономических отношениях. Все эти компоненты могут быть проанализированы отдельно или в целом с помощью различных анкет, тестов, шкал, индексов.

Существующие опросники могут быть разделены на неспецифические (общего типа), то есть применяемые независимо от нозологической формы, и специфические (для лиц с определенным заболеванием). Преимущество общих опросников состоит в том, что их валидность установлена для различных нозологий; это позволяет проводить сравнительную оценку влияния различных медицинских программ на КЖ как отдельных субъектов, так и всей популяции. Недостатком является неадекватная чувствительность к изменениям состояния здоровья в рамках конкретного заболевания. Большинство авторов считают, что предпочтение следует отдавать специфическим опросникам, причем они должны быть

стандартизированы для применения в многоцентровых исследованиях и для сопоставления результатов различных испытаний. Однако в связи с региональными особенностями социального, психологического и экономического статуса требуется их адаптация или разработка новых методик оценки КЖ.

Наиболее важной и интересной функцией опросника является возможность анализа эффективности лечения. При этом следует помнить, что субъективная оценка пациентом самочувствия (КЖ) ни в коем случае не заменяет объективных данных.

В качестве золотого стандарта используется опросник SF-36, который применяется более 10 лет ведущими университетами мира. Опросник включает восемь шкал: определение физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), физической боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ). Опросник SF-36 обеспечивает дифференцированный подход к оценке составляющих КЖ в зависимости от пола и возраста [1, 4, 10, 13].

ФФ определяет возможность выполнения различных физических нагрузок — от минимальной (самообслуживание) до максимальной (длительная ходьба, бег, занятия спортом без ограничений). РФФ отражает способность к выполнению типичной для возраста и социального статуса определенной работы (профессиональные обязанности, домашнее хозяйство). По опроснику определяют фактор физической боли, который может вызывать ограничение обычной активности пациента. Шкала ОЗ оценивает субъективное восприятие состояния предыдущего, настоящего и позволяет определить его перспективы.

Шкала жизнеспособности отражает ощущение внутренней энергии, отсутствие усталости, желание энергичных действий. Социальный аспект определяет способность к развитию, полноценному общению (семья, близкие, коллеги и др.). РЭФ отражает эмоциональный статус больного, влияние эмоций на повседневные занятия, отношения с окружающими. Оценива-

ется наличие или отсутствие проблем на работе и в сфере привычной деятельности. Шкала ПЗ выявляет степень невротизации, склонность к депрессивным состояниям, ощущение счастья, умиротворения, душевного покоя. Ответы на вопросы кодируют в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому уровню КЖ. Физический компонент здоровья оценивают по шкалам ФФ, РФ, Б, ОЗ; психический — ЖЗ, СФ, ЭР, ПЗ. Учет КЖ позволит добиться лучших результатов лечения больных, целью которого является сохранение и укрепление здоровья в условиях психоэмоционального и социального благополучия.

Оценка КЖ выявила существенное его ухудшение у больных ХП и самое главное — ухудшение КЖ у молодых пациентов более выраженное, чем у пожилых с очевидными экономическими последствиями для общества [4, 7, 12, 13]. Среди различных клинических симптомов, связанных с ХП, только боли удалось существенно повлиять на все восемь шкал SF-36, тем самым подтвердив, что боль является показателем, на который нужно воздействовать, чтобы улучшить КЖ больных ХП. В некоторых исследованиях используется сокращенная версия опросника SF-36 — SF-12, которая состоит из 12 вопросов и является хорошей альтернативой SF-36 для оценки КЖ больных ХП [11].

Цель исследования: оценить уровень КЖ и его динамику под влиянием лечения у больных ХП с использованием опросника SF-36.

Материалы и методы

У пациентов с ХП до и после лечения для оценки КЖ проводили опрос с помощью российской версии опросника SF-36, которая была разработана исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) и усовершенствована по формату и процедуре шкалирования [4]. Кроме того, для оценки эффективности лечения дополнительно применяли разработанный нами опросник (табл. 1).

Обследованы 72 больных ХП, которые делились на группы согласно Марсельско-Римской классификации

Таблица 1
Опросник, разработанный для определения эффективности лечения больных ХП

Показатель	До лечения	После лечения
1	2	3
1. Боль в верхней половине живота	Не было боли Была → { а) незначительная; б) умеренная; в) выраженная	Нет боли Есть → { а) незначительная; б) умеренная; в) выраженная
2. Вздутие живота	Не было Было → { а) незначительное; б) умеренное; в) выраженное	Нет Есть → { а) незначительное; б) умеренное; в) выраженное
3. Урчание в животе	Не было Было → { а) незначительное; б) умеренное; в) выраженное	Нет Есть → { а) незначительное; б) умеренное; в) выраженное
4. Другие жалобы (обусловленные ХП), если были. Если не было, перейдите к следующему пункту	Конкретизируйте _____ Охарактеризуйте их в целом как: а) незначительные; б) умеренные; в) значительные	Конкретизируйте _____ Охарактеризуйте их в целом как: а) незначительные; б) умеренные; в) значительные
5. Оцените, насколько Ваши жалобы, связанные с ХП, нарушают (мешают) Ваш обычный образ жизни	Не было жалоб _____ Были жалобы и проявления ХП (охарактеризуйте их выраженность): ☐ не выражены и можно на них не обращать внимания; ☐ незначительно нарушают активность в течение дня; ☐ умеренно нарушают активность в течение дня; ☐ значительно нарушают активность в течение дня	Нет жалоб _____ Есть жалобы и проявления ХП (охарактеризуйте их выраженность): ☐ не выражены и можно на них не обращать внимания; ☐ незначительно нарушают активность в течение дня; ☐ умеренно нарушают активность в течение дня; ☐ значительно нарушают активность в течение дня
6. Как Вы эмоционально воспринимаете свою болезнь — ХП? Подчеркните ответ, что наиболее отвечает в колонках до и после лечения	Не беспокоит эмоционально _____ Беспокоит эмоционально: а) незначительно; б) умеренно; в) значительно	Не беспокоит эмоционально _____ Беспокоит эмоционально: а) незначительно; б) умеренно; в) значительно
7. Как ХП влияет на качество Вашей жизни?	Не влияет (не ухудшает) Ухудшает: а) незначительно; б) умеренно; в) значительно	Не влияет (= не ухудшает) Ухудшает: а) незначительно; б) умеренно; в) значительно

(1986): I группу составили 11 больных (15,3 %) обструктивной формой ХП, II — 15 пациентов (20,8 %) кальцифицирующей, III — 27 больных (37,5 %) фиброзно-паренхиматозной, IV — 19 пациентов (26,4 %) с ХП, осложненным псевдокистой. Среди пациентов 13 (18,1 %) были женщины и 59 (81,9 %) — мужчины. Средний возраст пациентов — $(45,9 \pm 1,9)$ лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Анализ клинической картины заболевания и показателей больных ХП осуществляли в динамике — до начала и после проведенного лечения. Исследования проводились с соблюдением основных положений об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2000). Карта исследований и форма информированного согласия пациента одобрены комиссией по вопросам биомедицинской этики ГУ «Институт

гастроэнтерологии» НАМН Украины. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и программ для обработки анкеты SF-36 и Statistica for Windows.

Результаты исследования

При сравнении показателей КЖ больных ХП с группой здоровых людей установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, воздействуя на все уровни жизнедеятельности: физический, эмоциональный, ролевой, психологический, социального функционирования. Установлено, что ФФ у больных ХП составляло $61,97 \pm 2,90$ балла, что значительно ниже, чем у группы здоровых лиц ($98,50 \pm 1,06$ балла) ($p < 0,05$). Низкие показатели по этой шкале указывают на то, что физическая активность у пациентов значительно ограничена состоянием их здоровья. Анализ РФФ показал, что этот показатель равнялся $21,15 \pm 4,18$ балла, соответственно

в контрольной группе — $86,3 \pm 12,3$ балла ($p < 0,05$). Вышему показателю соответствуют меньшие ограничения в повседневной жизнедеятельности за счет физических проблем.

Фактор физической боли (Б) составил $43,43 \pm 3,14$ балла у больных ХП, у здоровых — $86,4 \pm 7,30$ балла ($p < 0,05$) и отражал его влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу дома и за его пределами. Низкие показатели по этой шкале говорят о том, что боль значительно ограничивает активность больных ХП.

ОЗ больные ХП оценили ниже, чем практически здоровые: $46,23 \pm 2,10$ и $75,4 \pm 5,90$ балла соответственно ($p < 0,05$). Комплексная оценка физического компонента здоровья, который находит отражение в ФФ, РФФ, Б и ОЗ, показала, что он составлял $43,20 \pm 8,41$ балла, что достоверно ниже, чем в группе здоровых — $86,65 \pm 4,72$ балла.

Жизнеспособность (Ж) как субъективная оценка респондентом своего

Таблица 2
Характеристика КЖ больных ХП по группам (в баллах)

Показатель	Группа			
	I (n = 11)	II (n = 15)	III (n = 27)	IV (n = 19)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
ФФ	67,5 ± 6,8	65,9 ± 6,4	53,5 ± 4,7	71,9 ± 5,2х
РФФ	13,6 ± 7,8	15,0 ± 7,2	15,7 ± 5,7	39,5 ± 10,4*
Б	38,3 ± 5,0	37,4 ± 5,9	39,5 ± 4,3	53,3 ± 5,6#
ОЗ	45,5 ± 3,1	49,3 ± 4,8	42,6 ± 3,1	49,3 ± 4,1
Ж	45,9 ± 5,8	41,7 ± 4,1	36,5 ± 4,2	46,8 ± 5,0
СФ	51,1 ± 9,5	44,2 ± 4,5	44,0 ± 4,9	68,2 ± 5,8×
РЭФ	30,3 ± 12,3	28,9 ± 8,5	38,3 ± 7,9	42,1 ± 10,2
ПЗ	48,0 ± 4,9	49,1 ± 4,8	43,3 ± 4,9	53,3 ± 4,6

Примечания: х — достоверность разницы показателей IV и III групп ($p = 0,006$); * — достоверность разницы показателей IV с I ($p = 0,028$), II ($p = 0,024$), III ($p = 0,027$) группами; # — достоверность разницы показателей IV с I ($p = 0,03$), II ($p = 0,002$), III ($p = 0,001$) группами; × — достоверность разницы показателей IV группы с II ($p = 0,002$), III ($p = 0,001$) группами.

жизненного тонуса (энергия, желание энергичных действий и др.) за последние четыре недели, ощущение себя полным сил и энергии или, наоборот, обессиленным, у больных ХП снижена до $42,08 \pm 2,62$ балла по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых лиц — $69,30 \pm 5,04$ балла ($p < 0,05$).

Показатель СФ, который определяет, в какой мере физическое или эмоциональное состояние ограничивает общение с друзьями, коллегами по работе, родными, составил $48,0 \pm 3,29$ балла у больных ХП и $80,0 \pm 8,60$ балла ($p < 0,05$) у здоровых. Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния у больных ХП.

Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭФ) — это субъективная оценка больным степени ограничения своей будничной деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами. Этот показатель был значительно сниженным у пациентов ХП — $32,82 \pm 4,93$ против $81,70 \pm 14,80$ балла у практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

Снижались также показатели ПЗ у больных ХП по сравнению со здоровыми — $49,23 \pm 2,81$ против $70,20 \pm 6,30$ балла ($p < 0,05$) соответственно. Низкие показатели говорят о наличии депрессивных, тревожных волнений, психического неблагополучия у больных ХП.

Комплексная оценка психического компонента здоровья, который составляют Ж, СФ, РЭФ, ПЗ, показала, что

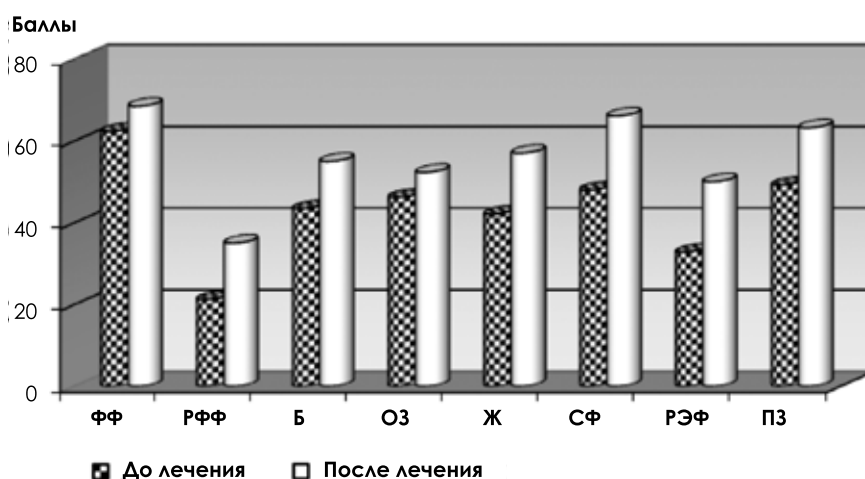


Рисунок 1. Показатели качества жизни больных ХП в динамике лечения.

он значительно ниже по сравнению с группой здоровых — $43,03 \pm 3,74$ против $75,30 \pm 3,23$ балла ($p < 0,05$).

Анализ в группах больных различными формами ХП показал, что КЖ по физическому компоненту здоровья, который составляют ФФ, РФФ, Б и СЗ, было достоверно ниже во всех группах больных ($41,2 \pm 11,1$; $41,9 \pm 10,7$; $37,8 \pm 8,0$; $53,5 \pm 6,8$ балла соответственно), чем в группе здоровых ($86,65 \pm 4,72$) ($p < 0,05$) и не имело достоверных различий между группами (табл. 2).

Аналогичная ситуация определялась в группах больных и по психическому компоненту здоровья (Ж, СФ, РЭФ, ПЗ) — он был значительно ниже по сравнению с группой здоровых — $43,8 \pm 4,6$; $41,0 \pm 4,3$; $40,5 \pm 1,9$; $52,6 \pm 5,7$ балла соответственно против $75,30 \pm 3,23$ балла ($p < 0,05$) и не имел достоверных различий между группами. Лишь по отдельным показателям (ФФ, РФФ,

Б, СФ) установлен более высокий уровень качества жизни у больных IV группы, что объяснялось менее длительным анамнезом заболевания.

После лечения КЖ больных, которое мы изучали с применением опросника SF-36 и разработанного нами опросника, улучшилось. Показатели КЖ больных ХП после лечения представлены на рис. 1.

Так, в результате лечения достоверно повышались показатели физического компонента здоровья — $52,3 \pm 6,7$ против $43,2 \pm 8,4$ балла до лечения ($p < 0,05$). Улучшение КЖ по физическому компоненту происходило за счет достоверного улучшения показателя ОЗ: $52,9 \pm 3,5$ против $46,2 \pm 2,1$ балла до лечения ($p < 0,05$). По другим шкалам (РФФ, ФФ, Б) отмечалась тенденция к улучшению КЖ больных, но достоверных различий показателей не выявлено.

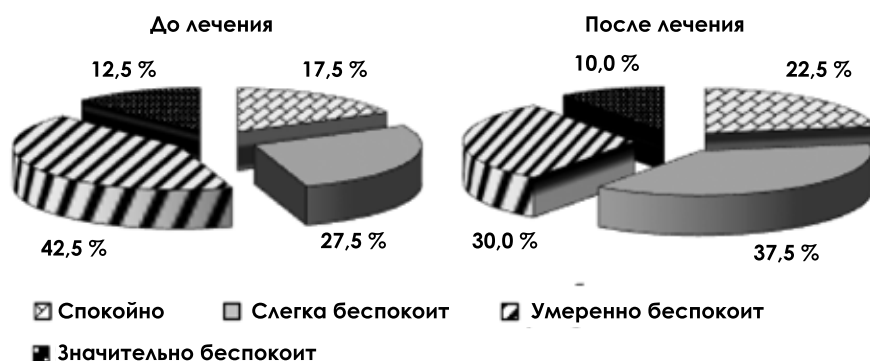


Рисунок 2. Эмоциональное восприятие своей болезни пациентами.

Показатель ПЗ также достоверно повысился: $57,5 \pm 4,9$ против $43,0 \pm 3,7$ балла до лечения ($p < 0,05$). Улучшение КЖ по психологическому компоненту происходило за счет достоверного улучшения показателей Ж, СФ, ПЗ: $57,0 \pm 4,0$ против $42,1 \pm 2,6$ балла до лечения ($p < 0,05$), $66,1 \pm 4,5$ против $48,0 \pm 3,3$ балла до лечения ($p < 0,05$), $63,2 \pm 3,5$ против $49,2 \pm 2,8$ балла до лечения ($p < 0,05$) соответственно. По шкале РЭФ отмечалась тенденция к улучшению КЖ больных, но достоверных различий показателей не выявлено. Анализ показателей в группах больных различными формами ХП показал, что КЖ после лечения не имело достоверных отличий по группам больных.

Также мы проанализировали субъективную оценку больными уровня здоровья по сравнению с прошлым годом. Так, если до лечения уровень здоровья по сравнению с прошлым годом оценивался больными в среднем на $34,6 \pm 3,9$ балла, то после лечения он вырос в 2,1 раза и составил $74,1 \pm 5,1$ балла ($p < 0,0001$).

Нами был разработан и использован специфический опросник для исследования КЖ, которое обусловлено наличием именно ХП. Он содержал вопрос о влиянии заболевания на КЖ пациента в целом и вопросы о жалобах (боль в левом подреберье, опоясывающая боль, вздутие живота и др.), обусловленных наличием ХП. Также больные самостоятельно оценивали, насколько им мешают жалобы, связанные с ХП, в повседневной жизни, как эмоционально они воспринимают свою болезнь (ответы варьировали от «спокойно» до «значительно эмоционально беспокоит»). Анализ данных опроса показал, что в процессе лечения наблюдается по-

ложительная динамика. Так, значительно выраженная боль до лечения была у 27,5% проанкетированных больных, умеренно выраженная — у 55,0%, незначительно выраженная — у 12,5%. После лечения пациенты отмечали лишь умеренно выраженную боль у 32,5% больных и у 42,5% — незначительную, у остальных боли не было. Аналогично значительно меньше стали беспокоить вздутие и урчание в животе.

Все эти факты нашли отражение и в том, насколько жалобы больных ХП мешают их повседневному образу жизни и ухудшают КЖ. Так, после лечения только 5,0% больных отметили значительное негативное влияние заболевания на КЖ против 37,5% до начала лечения. Процент пациентов, у которых заболевание не ухудшало или незначительно ухудшало КЖ, вырос с 7,5 до 15,0% и с 30,0 до 42,5% соответственно.

Невыраженные жалобы, на которые можно не обращать внимания, отметили 32,5% проанкетированных до лечения против 52,4% после лечения. Умеренные жалобы и проявления ХП, которые не могут быть не замечены, но не нарушают привычный ритм жизни, отметили до лечения 35,0% больных ХП против 42,5% пациентов после лечения. В то же время значительные проблемы и жалобы, которые значительно нарушают активность и ритм жизни пациента в течение суток, отметили 32,5% проанкетированных до и 5,0% после лечения. Таким образом, установлена положительная динамика в жалобах, их самооценке пациентами и их влиянии на повседневный стиль жизни.

По эмоциональному восприятию пациентами заболевания ситуация улучшилась, но не так значительно (рис. 2). Так, ХП эмоционально зна-

чительно беспокоил 12,5% пациентов до лечения против 10,0% после лечения, умеренно — 42,5 и 30,0%, слегка — 27,5 и 37,5% соответственно, а 17,5% больных до лечения относились к своему заболеванию эмоционально спокойно, после лечения этот показатель вырос до 22,5%.

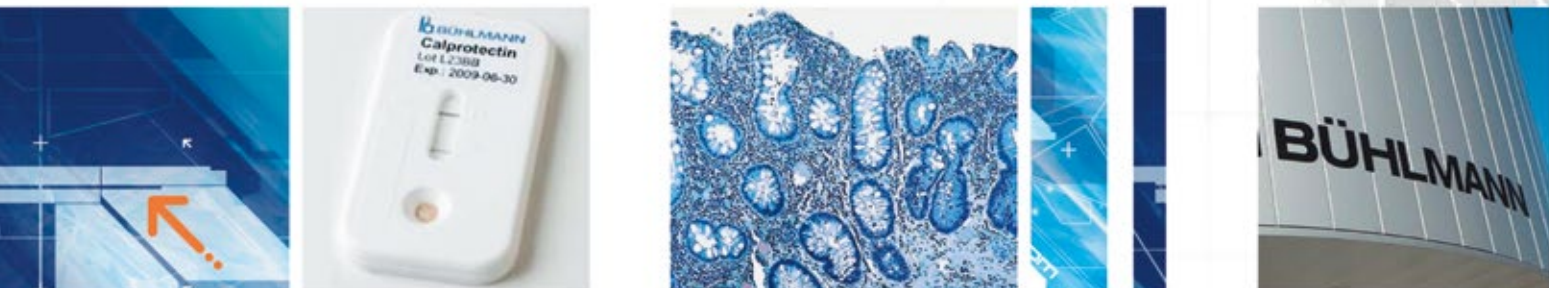
Таким образом, после лечения существенно улучшалось КЖ больных как по показателям физического, так и социального здоровья; у больных повышались общий тонус и физическая активность днем, улучшался сон ночью. Исследование КЖ больных ХП является актуальной задачей и представляет научный и практический интерес и может быть использовано для оценки эффективности заболевания.

Список литературы

1. Бримкулов Н. Н., Сенкевич Н. Ю., Калиева А. Д. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни // Центральноазиатский медицинский журнал. — 1998. — № 4–5. — С. 236–241.
2. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2013. — 236 с.
3. Коваль В. Ю., Архип Е. И., Болдыжар О. О. Особенности хронических панкреатитов в Закарпатье // Гастроэнтерология. — 2013. — № 3 (49). — С. 3–12.
4. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М.: Олма-Медиа групп. — 2007. — 320 с.
5. Хатьков И. Е. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита / Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и др. // Терпевтический архив. — 2017. — Т. 89. № 2. — С. 105–113.
6. Ito T., H. Ishiguro, H. Ohara et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015 // J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 51 (2). — P. 85–92.
7. Jonsdottir T., Aspelund T., Jonsdottir H. et al. The relationship between chronic pain pattern, interference with life and health-related quality of life in a nationwide community sample. // Pain Manag Nurs. — 2014. — Vol. 15. — P. 641–51.
8. Machicado J. D., Chari S. T., Timmons L., Tang G. et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis // Pancreatol. — 2018. — Vol. 18, No 1. — P. 39–45.
9. Machicado J. D., Amann S. T., Anderson M. A., Abberbock J. et al. Quality of life in Chronic Pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking and associated co-morbidities // Am. J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 112 (4). P. 633–642. doi:10.1038/ajg.2017.42.
10. Pezzilli R., Fantini L., Calculli L. The Quality of Life in Chronic Pancreatitis: The Clinical Point of View // J. Pancreas (Online). — 2006. — Vol. 7 (1 Suppl.). — P. 113–116.
11. Pezzilli R., Morselli-Labate A. M., Frulloni L., et al. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire. // Dig Liver Dis. — 2006. — Vol. 38. — P. 109–15.
12. Wehler M., Reulbach U., Nichterlein R. et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 1083–9.
13. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2015. — Vol. 13. — P. 552–60.

Quantum Blue (Buhlmann, Швейцария)

РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

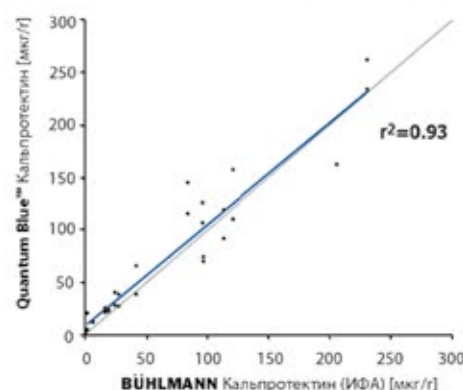
Кальпротектин — маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

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

Высокая диагностическая ценность:
низкая концентрация — отсутствие органического заболевания кишечника

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

Чувствительность для СРК 85%, специфичность 71%



ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА:

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

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



Quantum Blue®
Reader

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Медицинский алфавит

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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

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

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»	
	(наименование получателя платежа)	
	7716213348	
	(ИНН получателя платежа)	
	Рс № 40702810738090108773	
	(номер счета получателя платежа)	
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА	
	(наименование банка и банковские реквизиты)	
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225	
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год	
	(наименование платежа)	
	Дата _____ Сумма платежа _____	
Квитанция		
		ООО «Альфмед»
		(наименование получателя платежа)
		7716213348
		(ИНН получателя платежа)
		Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)	
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА	
	(наименование банка и банковские реквизиты)	
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225	
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год	
	(наименование платежа)	
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____	
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____	

Как подписаться

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

20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,
ул. Кораблестроителей, 14



БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



FORUM-ONCO.RU

Организационный
комитет:

+7 (812) 439 95 82

При научной поддержке:



ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ
им. НН. Петрова
Минздрава России

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

УРСОДЕЗ®

Лечение и защита печени!

250 мг

№40, 50, 100, 120

500 мг

№30



РАБЕПРАЗОЛ-С3

10 мг

№ 14, 28

20 мг

№ 14, 28

Наслаждайся любимой едой без изжоги!

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

Северная
ЗВЕЗДА 
www.ns03.ru