

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

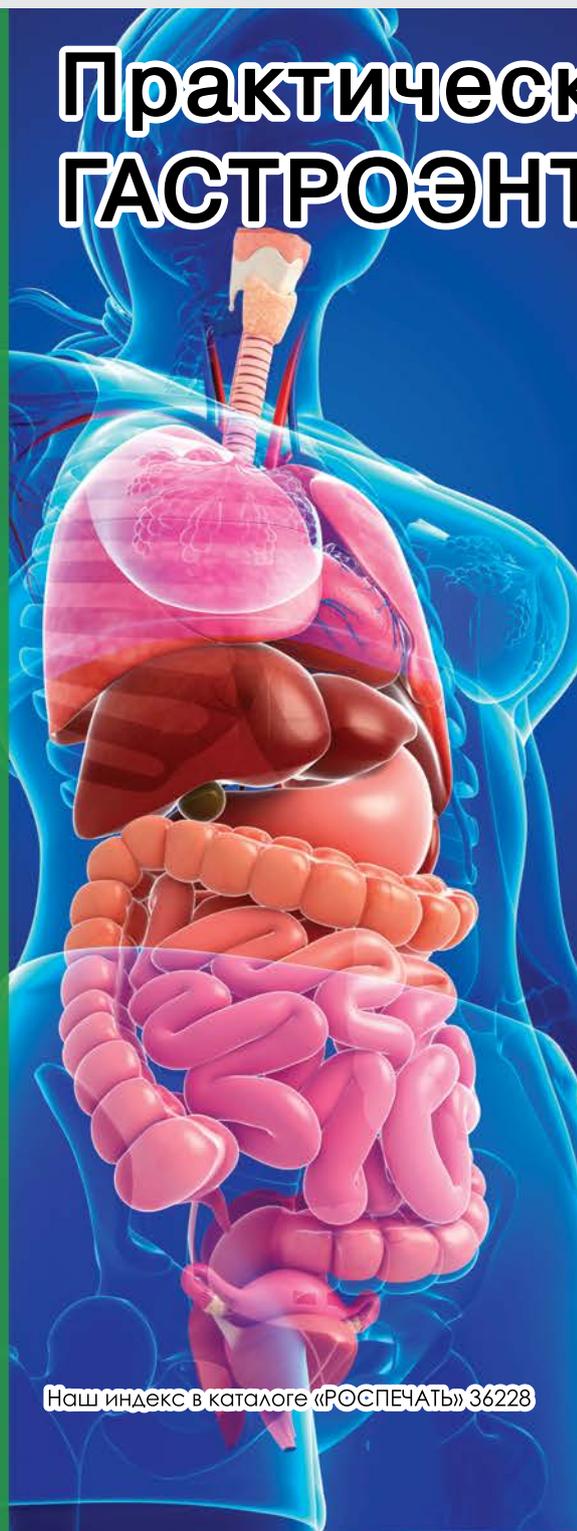
12 (275) 2016



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

ТОМ № 2



- 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

Доверие к более эффективному и безопасному препарату новейшего поколения ингибиторов протонного насоса

При тех же показателях переносимости Хайрабезол дает более выраженный клинический эффект по сравнению с прежними препаратами данной группы

Преимущества Хайрабезола:

В отличие от других ИПП возможно применение совместно с антацидами

Биодоступность – не меняется при повторном приеме Хайрабезола

Прием Хайрабезола не зависит от приема пищи

Хайрабезол рекомендован **ДЕТЯМ с 12 лет !!!**
Срок годности Хайрабезола **3 года**



* средняя аптечная цена

HiGlance[®]
Think Life!

Хайгланс Лабораториз

По всем вопросам обращаться:

123007, Москва, Хорошевское шоссе, 13а, кор. 3

Тел./факс: +7(495) 940-33-96, 940-33-97, 940-33-98

E-mail:»» rus@higlance.ru

www.higlance.ru



Практическая гастроэнтерология. Том 2

Медицинский алфавит № 12 (275) 2016

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства Т. В. Сеница

Почтовый адрес редакции:

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

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

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
В. Л. Голубев, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Сеницын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Е. И. Ткаченко, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопапов, д.м.н., проф.
С. Н. Шербо, д.м.н., проф.

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

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

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

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

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 12 мая 2016 года

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

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

Содержание

- 6 Постхолецистэктомный синдром, путь от хирурга к терапевту в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III
О. Н. Минушкин
- 10 Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее лечение
О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, А. Е. Евсиков
- 15 Новые технологии в лечении железодефицитной анемии
О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина, О. И. Иванова
- 21 Функциональные расстройства желчного пузыря, сфинктера Одди и билиарная недостаточность
В. А. Максимов
- 27 Динамика клинического течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области в 2014–2015 годах в сравнении с 2009–2010 годами
О. П. Алексеева, Е. Н. Колодей
- 31 Изменения уровней вазоактивных веществ в сыворотке крови у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом
В. И. Русин, Е. С. Сирчак, К. Л. Крч, С. М. Чобей, Л. Ю. Великоклад
- 34 Пищеварительная система при антипсихотической терапии (обзор литературы). Часть II. Нейролептический панкреатит (эпидемиологический аспект)
В. П. Волков
- 38 Эозинофильный гастроэнтерит
А. Б. Кривошеев, Л. А. Хван
- 42 Состояние иммунитета и обсемененности бактерией *Helicobacter pylori* при инфекции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки
И. В. Зверков, Л. В. Масловский, О. Н. Минушкин
- 45 Роль регистрации электрической активности остаточной культи кишечника после операций по поводу язвенного колита в динамическом наблюдении за нутритивным статусом и нутритивным лечением в целом
Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова, О. А. Смирнова, Т. Н. Кузьмина, А. М. Пузикив, М. В. Костюченко
- 50 Подписка

Contents

- 6 *Postcholecystectomy syndrome. Path from surgeon to physician under recommendations of Rome consensus II-III 6*
O. N. Minushkin
- 10 *Exocrine insufficiency of pancreas and its treatment*
O. N. Minushkin, L. V. Maslovskiy, A. E. Evsikov
- 15 *New technologies in the Iron deficiency anemia treatment*
O. N. Minushkin, G. A. Elizavetina, O. I. Ivanova
- 21 *Functional disorders of gallbladder, sphincter of Oddi and biliary insufficiency*
V. A. Maksimov
- 27 *Dynamics of clinical course, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in Nizhny Novgorod Region in years 2014–2015 compared to 2009–2010 ones*
O. P. Alekseeva, E. N. Kolodey
- 31 *Change of levels of vasoactive substances in blood serum at patients with liver cirrhosis with ascites and hepatorenal syndrome*
Ye. S. Sirchak, V. I. Rusin, H. L. Krch, S. M. Chobej
- 34 *Digestive system during antipsychotic therapy (literature review). Part II. Neuroleptic pancreatitis (epidemiological aspect)*
V. P. Volkov
- 38 *Eosinophilic gastroenteritis*
A. B. Krivosheev, L. A. Khvan
- 42 *Immune status of patients with peptic ulcer disease associated and non associated with Helicobacter pylori*
I. V. Zverkov, L. V. Maslovsky, O. N. Minushkin
- 45 *Role of electrical activity recording of residual stump of intestine after ulcerative colitis surgery in dynamic monitoring of nutritional status and nutritional treatment in general*
L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova, O. A. Smirnova, T. N. Kuz'mina, A. M. Puzikov, M. V. Kostyuchenko
- 50 *Subscription*

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

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

Редакционный совет

Главный редактор

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», гл. гастроэнтеролог г. Санкт-Петербурга, 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

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

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

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

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

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

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м. н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента России, гл. гастроэнтеролог главного медицинского управления Управления делами Президента России, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, зам. гл. терапевта г. Москвы

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-Chief

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Struk R. I.
MD, DMSci, professor

Shatikhin A. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

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

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

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

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // *Медицинский алфавит. — 2015. — Том 2 (Практическая гастроэнтерология), № 7. — С. 24–27.*

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

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

Конференции в Санкт-Петербурге
все о гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, фармакотерапии и питании



16–18 мая 2016 года в Санкт-Петербурге состоится

XVIII Международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро — 2016»

(отель «Санкт-Петербург», Пироговская наб., 5/2)

Форум зарекомендовал себя как крупнейшее специализированное мероприятие, которое ежегодно собирает в северной столице лучших гастроэнтерологов, гепатологов, колопроктологов, эндоскопистов, врачей-практиков смежных специальностей и ученых со всей России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Насыщенная научная программа форума охватывает широкий круг вопросов, касающихся диагностики, лечения и профилактики, а также сопутствующих патологий.

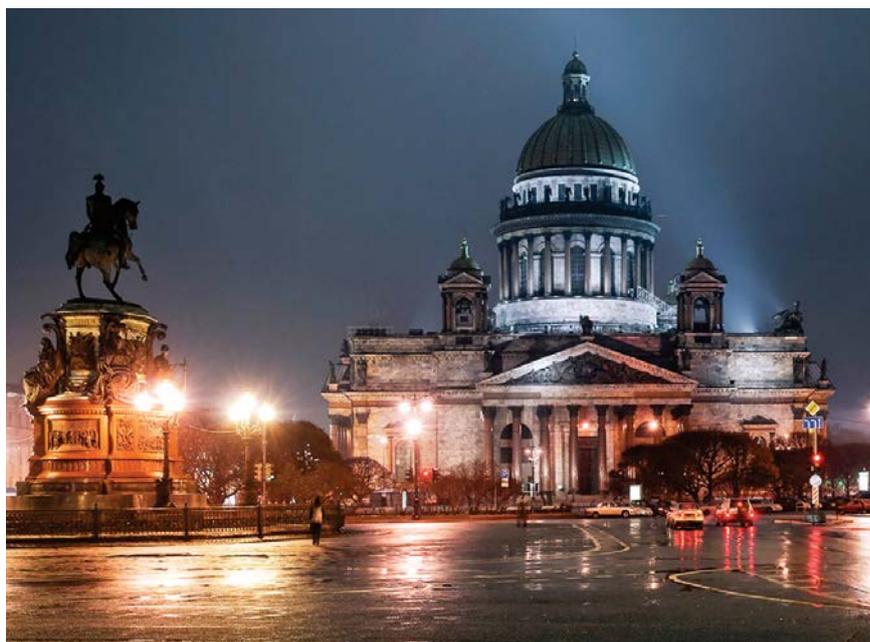
В рамках форума запланированы:

- симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний;
- XV Российская научная конференция по воспалительным заболеваниям кишечника (при участии Ассоциации колопроктологов России, Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника и Научного общества гастроэнтерологов России);
- XVIII Российская научная конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения болезней и синдромов поражения эзофагогастродуоденального отдела желудочно-кишечного тракта и *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний»;
- XVIII Российская научная конференция «Диагностика, лечение и профилактика хронических заболеваний печени, билиарного тракта и поджелудочной железы»;

- XV Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики и метабиотики в практике врача»;
- XVI Российская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания»;
- учебная сессия для гастроэнтерологов и терапевтов Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научно-медицинского общества терапевтов;
- XI Международный конкурс научных работ имени профессора Е. С. Рысса;
- заседание Санкт-Петербургского «Гастро – интеллект – клуба» и многое другое.

Предваряя форум, в этом номере мы публикуем презентации докладов профессора О. Н. Минушкина (кафедра гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента России), которые будут представлены на мероприятии. Надеемся, что такая форма подачи материала будет полезна как тем, кто примет участие в заседаниях и сможет сохранить информацию в удобном формате, так и тем, кто не сможет услышать эти доклады. Считая такую подачу информации эффективной, надеемся сделать ее традиционной в последующих выпусках, знакомя вас с прошедшими и анонсируя предстоящие форумы и конференции.

Редакция



Постхолецистэктомный синдром, путь от хирурга к терапевту в свете рекомендаций Римского консенсуса II–III

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента России, гл. гастроэнтеролог главного медицинского управления Управления делами Президента России, зам. гл. терапевта г. Москвы, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Postcholecystectomy syndrome. Path from surgeon to physician under recommendations of Rome consensus II-III

O. N. Minushkin

The Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

1 Терминология. Определения Римский консенсус II (1999)

Предлагает рассматривать ПХЭС как сугубо функциональное расстройство и дает ему следующее определение: «ПХЭС характеризуется дисфункцией сфинктера Одди, обусловленной нарушениями его сократительной функции, затрудняющими нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий».

2 ПХЭС — история

- С. Langenbuch, 1882 г. — первая холецистэктомия.
- Ги Малли, 1926 г. — предложил термин «ПХЭС», в основе которого были заложены хирургические ошибки, которые в общем составили 8,1%.
- В последующие годы было установлено, что «ПХЭС» далеко не всегда является следствием «дефектных операций», — часто в его основе лежат функциональные расстройства.
- 1999 г. — определение Римского консенсуса II: ПХЭС — функциональное расстройство, в основе которого лежит дисфункция СО».
- 2006 г. — Римский консенсус III подтвердил эту концепцию.

3 ПХЭС — статистика

- Ежегодно в мире на желчных путях производится около 2,5 миллионов плановых и экстренных операций.
- По данным различных авторов ПХЭС диагностируется у 5–40% оперированных.
- В России ежегодно делалось 170 000 лапароскопических холецистэктомий и столько же лапаротомических, всего 340 тысяч
- В последние 2 года в России проводятся 500 тысяч операций.

4 ПХЭС — статистика

- Звягинцева Т.Д. и др. (2008 г.)
46% — оперированных — улучшение;
54% ПХЭС: 25% — без перемен; 29% — возврат приступов, изменение их характера, «новые» боли.

5 ПХЭС — классификация

Классификация ПХЭС — Гальперин Э.И., 1998 г.

1. Заболевания желчных протоков и большого дуоденального сосочка (камни ЖП и БДС, стеноз БДС, недостаточность БДС, избыточная культя пузырного протока, «остаточный ЖП») — стриктуры внутри- и внепеченочных жп. Стриктура желчевыводящих анастомозов, кистозное расширение внутрпеченочных ЖП, опухоли жп и БДС).
2. Заболевания печени и поджелудочной железы (гепатит. БЦП, паразитарные заболевания печени, хронический панкреатит).
3. Заболевания двенадцатиперстной кишки (дивертикулы, хроническая дуоденальная непроходимость).
4. Заболевания других органов и систем (заболевания ЖКТ, гемолитическая болезнь, другие заболевания).

6 Классификация ПХЭС

(Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г., 2006г.) Этиология и патогенез ПХЭС

- I. Состояния не связанные с хирургическим вмешательством (диагностические ошибки, новые заболевания, возникшие после ХЭ и не связанные с ним).
- II. Состояния, связанные с хирургическим вмешательством:
 - а) операционные ошибки: повреждение холедоха, забытые камни, камни более мелких протоков, пропущенный папиллостеноз, пропущенная опухоль, длинная культя);
 - б) последствия операции (стриктуры холедоха, спаечный процесс, послеоперационный панкреатит, невринома рубца, гранулема рубца).

Классификация ПХЭС, принятая на XVIII Международном конгрессе хирургов стран СНГ (2011 г.).

7

Выделяются:

1. функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря;
2. диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе во время обследования больного или во время операции;
3. технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции;
4. обострение и прогрессирование существовавших до операции заболеваний — в первую очередь органов гепатобилиарной зоны, а также развитие новых патологических состояний, обусловленных адаптационной перестройкой органов пищеварения в связи с холецистэктомией.

Классификация института гастроэнтерологии (Л. Б. Лазебник, М.И., Конаневой 2014 г.)

8

1. Функциональную форму (дисфункция желчевыводящих путей и сфинктера Одди; дисфункция других органов пищеварения).
2. Органическую форму (холедохолитиаз, рубцовые изменения БДС и внепеченочных жп, эрозивно — язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, воспалительные поражения пж).
3. Отношение ФР и ОП = 47 к 53%.

Физиологические основания для развития ПХЭС (движение желчи по ЖП)

I. При наличии ЖП

Направление движения желчи определяется:

- печеночной секрецией;
- ритмичной деятельностью сфинктеров терминального отдела ОЖП;
- сфинктером ЖП;
- клапаном пузыря протока.
- Всасывательной функцией слизистой ЖП и их протоков.

Все эти анатомо-функциональные образования участвуют (формируют) градиент давления, который является двигателям желчи.

9

I. Вне фазы пищеварения

- желчь поступает в ЖП в момент закрытия СО;
- в двенадцатиперстную кишку поступает небольшими порциями, п.ч. СО вне фазы пищеварения закрыт непостоянно.

II. В фазу пищеварения

- СО открывается;
- ЖП сокращается;
- желчь поступает в двенадцатиперстную кишку.

10

Основные патогенетические звенья развития ПХЭС

11

1. Основным условием обеспечивающим нормальное движение желчи по желчным путям является наличием желчного пузыря и сфинктера Одди.
2. При отсутствии ЖП (холецистэктомия) процесс желчедвижения нарушается, основным регулятором становится СО, который при отсутствующем ЖП проявляет постоянную готовность к дисфункции.
3. Работа сфинктера Одди в значительной мере начинает зависеть от градиента давления формируемого печенью (синтез желчи), протоками, давлением в дуоденум.
4. При низком тоне СО желчь постоянно сбрасывается в дуоденум и в короткие сроки развивается хроническая билиарная недостаточность с расстройством пищеварения жиров.
5. У части больных СО проявляет склонность к спазму, что формирует болевую симптоматику (приступообразную, постоянную).
6. В разные периоды времени (под влиянием разных факторов) дисфункция СО может носить разный характер и формировать различную клиническую симптоматику.
7. В разные сроки после холецистэктомии может сформироваться СИБР, способствующий дуоденальной гипертензии, которая провоцирует дисфункцию СО и ПХЭС.
8. Хроническая билиарная недостаточность ведет к расстройством кишечного пищеварения и кишечной гипертензии — ПХЭС.
9. Нарушение тонуса кишечника и абдоминальная гипертензия приводят к дуодено-желудочному рефлюксу и рефлюкс-гастриту — ПХЭС.

Факторы, формирующие ПХЭС

12

1. Способствующие (холецистэктомия).
2. Разрешающие:
 - СИБР;
 - дуоденальная гипертензия;
 - хроническая билиарная недостаточность;
 - нарушение пищеварения жиров;
 - кишечная и абдоминальная гипертензия;
 - дуодено-гастральный рефлюкс (рефлюкс-гастрит).

Целесообразность выделения факторов формирующих ПХЭС позволяет максимально адекватно составить программу обследования, сформулировать диагноз и назначить лечение.

Варианты ПХЭС:

13

1. спастический вариант;
2. вариант с недостаточностью сфинктера Одди, хронической билиарной недостаточностью и нарушением пищеварения жиров;
3. вариант с дисфункцией СО (тип), и хронической билиарной недостаточностью;
4. вариант с дисфункцией СО (тип) и синдромом избыточного бактериального роста;
5. вариант с дисфункцией СО (тип) и рефлюкс-гастритом;
6. вариант с дисфункцией СО (тип) и кишечной дисфункцией.

Наше определение ПХЭС

14

ПХЭС следует трактовать как функциональное расстройство СО, развивающееся после холецистэктомии, провоцируемое гастро-дуоденостазом, хронической билиарной недостаточностью, синдромом избыточного бактериального роста, функциональными кишечными расстройствами и включающее их в качестве компонента ПХЭС, определяющего вариант его течения и являющегося основой для формирования фармакотерапии.

Методы исследования:

15

- трансабдоминальная ультрасонография;
- ЭГДС с прицельным осмотром ФС;
- УЗИ с оценкой функционального состояния СО;
- эндоскопическая ультрасонография;
- динамическая эхография;
- динамическая холесцинтиграфия с Tc99m
- водородный тест;
- рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки;
- оценка ХБН;
- оценка кишечного транзита;
- оценка характера и других характеристик стула.

Диагностика ДСО

УЗИ больных после холецистэктомии

16

- поиск определение диаметра ОЖП натощак;
- пищевая нагрузка: 20 г сливочного масла, сыр, сладкий чай — 6,5 г сахара, белый хлеб;
- УЗ-осмотр через 30–60 мин. после нагрузки, поиск и определение диаметра ОЖП.

Трактовка результатов

17

1. Прогрессивное расширение ОЖП (спазм, стеноз).
2. Сохраняющийся исходный диаметр ОЖП или небольшое расширение с последующим уменьшением диаметра (недостаточность СО — гипотония).

Билиарная недостаточность

18

Билиарная недостаточность (БН) — это симптомокомплекс нарушения пищеварения, развивающийся либо вследствие уменьшения продукции желчи и желчных кислот, либо вследствие невозможности потерь желчных кислот. БН регистрируется путем измерения количества желчи и уменьшения желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя, либо на основании клинических проявлений.

Билиарная недостаточность

19

Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Дебит холевой кислоты, ммоль/час после раздражителя		
0,6–1,2	0,1–0,5	< 0,1

Характеристика степеней тяжести билиарной недостаточности

20

Легкая степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,6–1,2 ммоль/час	Средняя степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах 0,1–0,5 ммоль/час	Тяжелая степень Развивается при суммарном дебите холевой кислоты в пределах до 0,1 ммоль/час
Небольшие боли, дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье и эпигастальной области	Боли и чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье носят постоянный, выраженный характер	Вся симптоматика носит крайне выраженный характер.
Ухудшение аппетита, легкое похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженная слабость. Быстрая утомляемость. Астения	Выраженные нарушения гомеостаза. Угнетение жизненно важных функций.
Хронические запоры, пневматоз кишечника	Выраженное снижение аппетита, похудание, непереносимость жирной пищи	Выраженные признаки авитаминоза. Изменения костной ткани. Ахолические кровотечения
Незначительно выраженная гемералопия	Хронические запоры (стул 1 раз в 3–4 дня), выраженный метеоризм	Встречается при длительном частичном или полном истечении желчи наружу, при желчных свищах и отсутствии заместительной терапии. У больных с декомпенсированными циррозами печени и тяжело протекающих гепатитах с резко выраженной активностью
В сыворотке крови снижено содержание жирорастворимых витаминов А, D, E, K и группы В	Появляются клинические симптомы гиповитаминоза жирорастворимых витаминов и витаминов группы В. Гемералопия	
Периодическая стеаторея	Постоянная стеаторея	

Диагноз

21

1. Постхолецистэктомный синдром: спастическая дисфункция сфинктера Одди.
2. Постхолецистэктомный синдром: гипокINETическая дисфункция сфинктера Одди, хроническая билиарная недостаточность I, II, III ст.
3. Постхолецистэктомный синдром:
 - А) дисфункция СО (панкреатического) типа СИБР I, II, III ст, дуоденостаз;
 - Б) дисфункция СО (билиарного, панкреатического) типа, кишечное функциональное расстройство с преобладанием гиперкинезии, дуоденостаз;
 - В) дисфункция СО, кишечное функциональное расстройство с преобладанием гипертензии, дуодено — гастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит.

Лечение

22

1. Диетотерапия, режим питания (частое, дробное).
2. Фармакотерапия (основная симптоматика, ассоциированные симптомы):
 - антихолинергические средства;
 - нитраты;
 - блокаторы кальциевых каналов;
 - миотропные спазмолитики;
 - регуляторы моторики;
 - при установлении СИБР — противовоспалительная терапия.

Результаты лечения

26

- У больных с легкой степенью ХБН:
 - дискомфорт, боли — купированы к 10-му дню лечения;
 - нормализация стула — к 15-му дню;
 - появление аппетита — 10-й день;
 - снижение и купирование слабости — 10-12 дни.
- У больных со средней степенью ХБН (они исходно имели большие дозы препарата Урсосан 750 мг в сутки). Основные проявления купированы в те же сроки, м.б. следует отметить более стабильный эффект.
- Боли (чувство тяжести) в эпигастрии и правом подреберье купированы к концу 2-й недели (стойко), к концу 1-й недели либо купированы (нестойко) либо уменьшились.
- Увеличение дозы Итомеда не потребовалось.

Наш опыт лечения больных с ПХЭС составляют **160** больных. Курс лечения от 3-х до 5 недель.

23

Он является достаточным для восстановления тонуса СО, восстановления градиента давления, купирования ХБН, СИБР, расстройства моторики толстой кишки и нарушение пищеварения.

В последующем курсы лечения повторяются по 2-3 недели в квартал.

Процесс отработки курсов лечения продолжается. Нужно помнить, что он должен быть индивидуальным и это самое важное.

Результаты диагностики и лечения ПХЭС: Вариант 3 (ПХЭС, гипокинетическая дисфункция СО, хроническая билиарная недостаточность 1, 2, 3 ст.)

24

Изучены 50 больных (35 женщин, 15 мужчин). Возраст от 40 до 74 лет, холецистэктомия от 2 до 19 лет.

ПХЭС установлен и развился в разные сроки.

В качестве регулятора моторики использовался Итомед (Чехия), суточная доза 50 мг 3 раза, восполнение желчных кислот — Урсосан, (Чехия, фирма «Про-Мед») в зависимости от степени билиарной недостаточности суточная доза составила 500-750 мг в сутки.

В нашей группе 20 больных имели легкую степень, 30 больных — среднюю и тяжелую степени билиарной недостаточности 20/10.

А) Результаты лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом (спастический вариант) с использованием селективного спазмолитика Одестон — Гемихромон

27

- Одестон (Гемихромон) является синтетическим аналогом умбеллоферина, обнаруженного в плодах аниса и фенхеля, которые используются как спазмолитики (папавериноподобный эффект).
- Второй эффект связан с его взаимоотношением с ХЦК (ЖП и протоки — антагонист; СО — синергический эффект).
- Исходная доза Одестона 200 мг 3 раза с возможным увеличением дозы до 1200 мг в сутки.
- Продолжительность курса 3 недели.

Результаты лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом (спастический вариант) с использованием селективного спазмолитика Одестон — Гемихромон (38 больных)

28

У 34 больных боли значительно уменьшились в течение 1-й недели лечения. 11 больных в последующем потребовали увеличения дозы препарата (4-5 таблеток препарата в сутки). У 4 больных, несмотря на проводимое лечение, боли сохранялись.

Они потребовали дообследования — контрастирование протоков билиарной системы) — установлен стеноз СО, что явилось показанием для проведения папиллосфинктеротомии.

Механизм действия

25



Общее заключение

29

1. ПХЭС — понятие неоднородное.
2. В основе его развития лежит дисфункция СО.
3. В качестве факторов, способствующих нарушению градиента давления и пассажа желчи, рассматриваются:
 - дуоденостаз,
 - билиарная недостаточность,
 - рефлюкс-гастрит,
 - гипертензия толстой кишки.
4. Установление варианта (типа) ПХЭС является залогом адекватной терапии и эффекта лечения.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и ее лечение

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии

Л. В. Масловский, д.м.н., доцент

А. Е. Евсиков, клинический ординатор кафедры терапии и гастроэнтерологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Exocrine insufficiency of pancreas and its treatment

O. N. Minushkin, L. V. Maslovskiy, A. E. Evsikov

The Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Определение

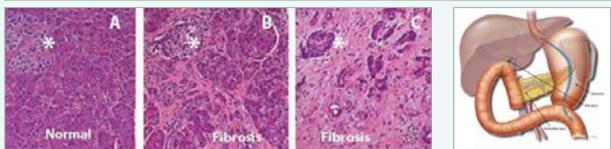
1

- Экзокринная панкреатическая недостаточность возникает, когда активности ферментов, секретируемых в кишку в ответ на прием пищи, недостаточно для поддержания нормальных пищеварительных процессов.
- Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы может быть вызвана:
 1. недостаточной выработкой поджелудочной железой пищеварительных ферментов или
 2. их повышенной инактивацией,
 3. или укорочением времени их контакта с пищевым химусом.

Этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы

2

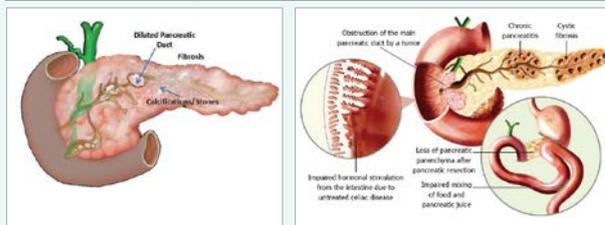
Механизм	Этиология
1. Снижение продукции и высвобождения липазы	Хронический панкреатит, муковисцидоз, панкреонекроз, сахарный диабет, резекция ПЖ, врожденная агенезия или гипоплазия ПЖ, возрастная атрофия / стеатоз ПЖ



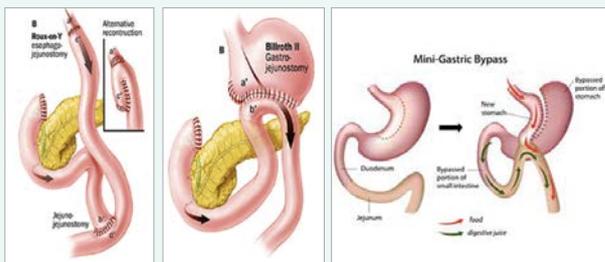
Этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы

4

Механизм	Этиология
2. Обструкция панкреатических протоков	Рак головки ПЖ, Фатерова соска, периампулярные опухоли, внутрипротоковая папиллярно-уцинозная опухоль ПЖ, доброкачественные опухоли ПЖ, вирусный холангиоз



Механизм	Этиология
3. Нарушения моторики и десинхронизация пищеварения	Гастрэктомия, резекция желудка, желудочное шунтирование, гастропарез, резекция тонкой кишки



Возраст и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

3

возраст	Всего (n=914)	
	ВСНПЖ эластаза кала менее 200 мкг/г n (%)	тяжелая ВСНПЖ эластаза кала менее 100 мкг/г n (%)
50 – 54	10/167 (6.0%)	5/167 (3.0%)
55 – 59	13/150 (8.7%)	7/150 (4.7%)
60 – 64	33/261 (12.6%)	13/261 (5.0%)
65 – 69	30/194 (15.5%)	14/194 (7.2%)
70 – 75	19/142 (13.4%)	8/142 (5.6%)
ВСЕГО	105/914 (11.5%)	47/914 (5.1%)

Rothenbacher et al., Scand J Gastroenterol 40:887-2005

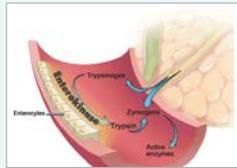
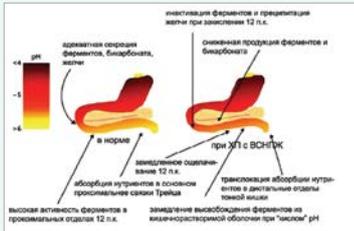
Билиопанкреатическое шунтирование желудка



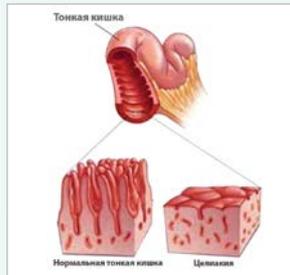
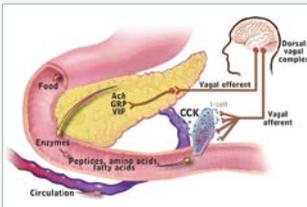
Этиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы

5

Механизм	Этиология
4. Нарушение активации и (или) разрушение панкреатических ферментов в полости двенадцатиперстной кишки	Закисление 12-п. кишки, гастриннома, врожденная недостаточность энтерокиназы, СИБР, заболевания печени и желчевыводящих путей (билиарная обструкция; холестатические гепатиты; ПБЦ, ПСХ; патология терминального отдела тонкой кишки)



Механизм	Этиология
5. Снижение эндогенной стимуляции и продукции липазы	Целиакия, болезнь Крона, синдром Швахмана-Даймонда, Йохансона-Близзарда



Диагностика ВСНПЖ: а) клинические проявления ВСНПЖ

6

- Стеаторея — жидкий, жирный, зловонный стул; свидетельствует о потере 90% экзокринной функции ПЖ. В 20% случаев может быть первым проявлением ХП.
- Диарея, вздутие живота, повышенное газообразование и боли.
- Снижение массы тела и мышечной массы.
- Симптомы специфического нутритивного дефицита (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

Тяжелый органный статус

7

- Тяжелый некротизирующий панкреатит.
- Хирургические вмешательства (поджелудочная железа, желудок, тонкая кишка).
- Кальцифицирующий панкреатит + расширение главного панкреатического протока = вероятность развития ВСНПЖ более 80%, обследования для ее подтверждения не требуется.
- Недостаточность питания, признаки мальнутриции.

J E Domínguez-Muñoz. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26 (2011) Suppl. 2: 12-16

Диагностика ВСНПЖ: б) лабораторные методы

8

- 1. Инвазивные (или прямые) — секретинный, секретин-панкреозиминный Тест (церулеиновый), тест Лунда.** Инвазивные тесты имеют ограниченное применение для диагностики ХП вследствие трудоемкости, высокой стоимости и плохой переносимости пациентами.
- 2. Коэффициент абсорбции жира.** Пациент находится на стандартной диете, содержащей 100 г жира в день в течение 5 дней, после чего в течение 3 дней собирается стул и определяется содержание жира в кале. Патологическим является содержание жира более 7–15 г.
- 3. Дыхательный тест** заключается в пероральном приеме ¹³C-меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый ¹³CO₂ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии
- 4. Определение эластазы 1 кала.** Основан на связи специфических моноклональных антител с панкреатической эластазой 1 человека. В норме — от 200 до 500 мкг/г кала; умеренная степень экзокринной недостаточности ПЖ от 100 до 200 мкг/г кала; тяжелая степень экзокринной недостаточности ПЖ менее 100 мкг/г кала.

в) оценка нутритивного статуса:

9

- 1. Антропометрические маркеры:**
 - Масса тела;
 - ИМТ;
 - окружность плеча;
 - сила в мышцах кисти (сжатие в кулак).
- 2. Лабораторные маркеры:**
 - белки плазмы (альбумин, преальбумин, трансферрин, ретинолсвязывающий белок, протромбин);
 - жирорастворимые витамины (A, D, E, K);
 - холестерин;
 - содержание лимфоцитов (абс.).

J E Domínguez-Muñoz
Clin Gastroenterology and Hepatology 2011; 9: 541–546

Балльная оценка степени недостаточности питания (А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов, 2007)

10

Показатели	Норма	Недостаточность питания (баллы)		
		Легкая (I)	Средняя (II)	Тяжелая (III)
Баллы	3	2	1	0
ИМТ (кг/м ²)	18–25	23–18,5	18,4–17	16,9–15
	Более 25	26–19	18,9–17,5	17,4–15,5
ОМП (см)	Мужчины	29–26	25,9–23	22,9–20
	Женщины	28–25	24,9–22,5	22,4–19,5
КЖСТ (мм)	Мужчины	10,5–9,5	9,4–8,4	8,3–7,4
	Женщины	14,5–13	12,9–11,6	11,5–10,1
Альбумин (г/л)	≥ 35	34–30	29–25	≤ 24
Трансферрин (г/л)	≥ 2,0	1,9–1,8	1,7–1,6	≤ 1,5
Лимфоциты (абс., тыс/мкл)	≥ 1,8	1,8–1,5	1,4–0,9	≤ 0,8
Сумма баллов	18	17–12	11–6	≤ 5

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ

11

- Диетическая рекомендация — **ограничение жиров до 20 г в сутки** для уменьшения стеатореи в настоящее время **не рекомендуется**.
- Издержки — дефицит жирорастворимых витаминов, снижается выработка собственной липазы. Экспериментальные данные показали, что переваривание и всасывание жиров было выше при заместительной ферментной терапии при использовании диеты с высоким содержанием жиров по сравнению с низкожировой диетой.
- 35 ккал/кг в день; 1/3 — жиры; белок 1–1,5 г/кг в день; 4–5 приемов в день.
- Диета, богатая клетчаткой, увеличивает панкреатическую секрецию липазы, но ингибирует ее активность более, чем на 50%. Негативно влияет на ферментозаместительную терапию — не рекомендуется.
- Показано использование жирорастворимых витаминов (A, D, E, K).
- Восполнение Ca, Mg, Zn, Se.
- Тиамин, фолаты — продолжающееся употребление алкоголя.

Коррекция ферментной экзокринной недостаточности ПЖ

12

- Восполнение полиферментными препаратами проводится постоянно. Препаратами выбора являются микронизированные ферментные препараты (микротаблетки, минимикросферы, микропеллеты). Они устойчивы к действию соляной кислоты, полностью перемешиваются с химусом и попадают в двенадцатиперстную кишку, где при наличии оптимального pH ферменты высвобождаются из кислотоустойчивой оболочки, имеют большую (по сравнению с таблетками) площадь соприкосновения и равномерное распределение панкреатина в химусе, восстанавливают нарушенный процесс пищеварения.

Подбор дозы полиферментного препарата у больных ХП в соответствии с данными фекальной эластазы

13

Группа	Данные эластазного теста, мкг/г	Рекомендуемая доза препарата, ЕД липазы в сутки
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100000
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150000

Эти показатели носят ориентировочный характер и позволяют определить исходную дозу ферментного препарата, которая в последующем подлежит коррекции.

Распределение дозы ферментных препаратов (суточное) (рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

14

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25000–40000
1-й перекус	10000–20000
Обед (основной прием пищи)	25000–40000
2-й перекус / кофе	10000–25000
Ужин (основной прием пищи)	25000–40000
3-й перекус	10000–20000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Layer, P. & Keller, J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas* 2003

Пангрол

15

МНН: панкреатин.

Фармацевтическая группа: пищеварительное ферментное средство. **Лекарственная форма:** капсулы с минитаблетками, покрытые кишечнорастворимой и функциональной мембраной.

10000 ЕД	20 капсул	50 капсул
25000 ЕД	20 капсул	50 капсул

Форма выпуска: флакон.

Срок годности: 2 года.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Произведено: по технологии Eurand Minitabs® Technology.

Применение возможно в период беременности, кормления грудью и у детей с рождения.

Включен в список ЖНВЛП.

Инновационная технология инкапсулированных минитаблеток Eurand Minitabs приводит к увеличению доступности панкреатина

16

- Наличие мембраны обеспечивает более полное и равномерное выделение ферментов, при этом высвобождение максимальной дозы липазы выше, чем в других микронизированных препаратах.
- Процент высвобождения липазы через 30 минут инкубации при pH = 6 составил:
 - для Креона — 61,2%;
 - для панцитрата — 77,1%;
 - для Пангрولا — 95,6% соответственно.

Böhm R., Kossowicz J., Müller W.: Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Präparaten. [1996], 45 (33), 3–6.

Пангрол® 10 000
Пангрол® 25 000

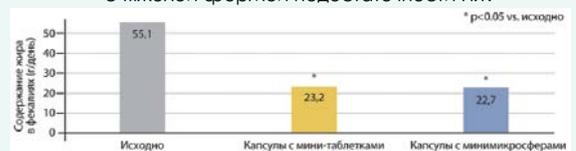
Пангрол vs Креон

17

Достоверно снижается объем фекалий у больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ



Достоверно снижается стеаторея на 5-й день лечения у больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ



Оценка эффективности и безопасности применения препарата Пангрол 25000 у больных с ВСНПЖ вследствие хронического панкреатита или резекции поджелудочной железы

18

- Изучение клинической эффективности по динамике болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.
- Определение СИБР (водородным тестом) и оценка его динамики на фоне лечения ферментным препаратом.
- Изучение динамики общего белка, альбумина, холестерина (общего и ЛПВП), триглицеридов, протромбина.
- Оценка динамики индекса массы тела.
- Определение динамики копрограммы (оценка стеатореи).
- Исследование моторики кишечника по данным карболеновой пробы до и после лечения.
- Оценка качества жизни по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до и после лечения.
- Определение безопасности и переносимости препарата путем регистрации побочных эффектов.

Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Евсиков А.Е. Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или ее резекции) полиферментным препаратом Пангрол 25 000. Медицинский алфавит. №15.2015, с.32-36

Результаты собственных исследований: дизайн исследования

19

Критерии включения

- пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет;
- пациенты, имеющие клинические и ультразвуковые критерии хронического панкреатита;
- пациенты с уровнем эластазы кала менее 200 мкг/мл.

До и после лечения проводили УЗИ брюшной полости, водородный тест, клинический и биохимический анализы крови (общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, протромбин), копрограмму, карболеновую пробу.

Препарат Пангрол 25000 назначали в зависимости от данных эластазного теста: при умеренной степени ВСНПЖ (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл) — в дозе 1 капсула 4 раза в день; при выраженной степени (эластаза кала менее 100 мкг/мл) — в дозе 1 капсула 6 раз в день на 90 дней.

Назначение иных ферментных препаратов исключалось. Допускалось использование блокаторов секреции (H₂-блокаторы, ИПП, даларгин, октреотид), анальгетиков, спазмолитиков, рифаксимина.

Оценка клинических симптомов проводилась по пятибалльной шкале:

20

- 1 балл — симптом отсутствует.
- 2 балл — выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать).
- 3 балл — выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон).
- 4 балл — выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон).
- 5 балл — выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Материалы

21

- Исследуемая популяция состояла из 20 больных;
- 18 больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ по данным эластазного теста
- 2 пациента с панкреатодуоденальной резекцией, выполненной в связи с раком поджелудочной железы.
- У 7 больных наблюдалась тяжелая степень недостаточности (эластаза кала менее 100 мкг/мл), у 13 — умеренная (эластаза кала от 100 до 200 мкг/мл).
- Хронический алкогольный панкреатит имелся у 10 пациентов, билиарнозависимый — у 2, идиопатический — у 4, обструктивный — у 2.

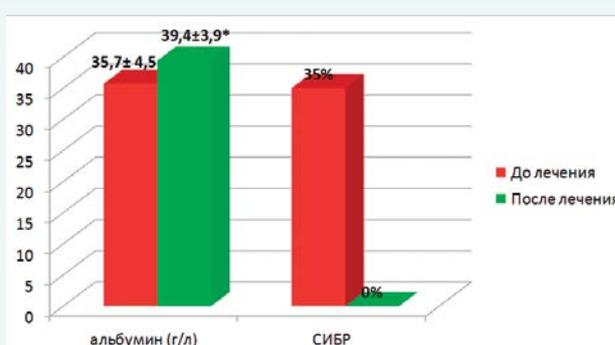
Оценка клинической эффективности

22

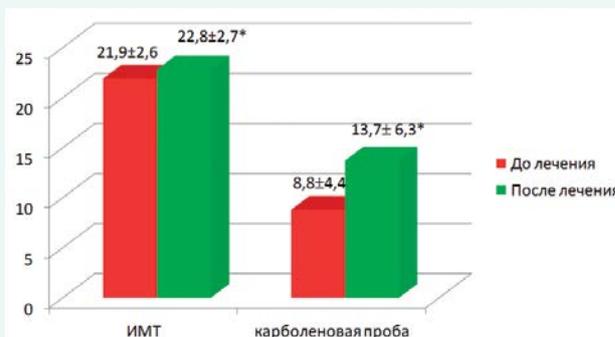
Параметр	Количество больных		Баллы	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Чувство горечи во рту	6 (30%)	2 (10%)	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,3*
Изжога	5 (25%)	0	1,6 ± 1,1	1*
Тошнота	4 (20%)	0	1,2 ± 0,4	1*
Тяжесть	13 (65%)	7 (35%)	2,1 ± 0,9	1,4 ± 0,6*
Чувство быстрого насыщения	9 (45%)	2 (10%)	1,6 ± 0,7	1,1 ± 0,3*
Метеоризм	15 (75%)	7 (35%)	2,6 ± 1,3	1,5 ± 0,7*
Учащенный стул	12 (60%)	6 (30%)	2,7 ± 1,7	1,4 ± 0,8*
Боли	13 (65%)	7 (35%)	2,3 ± 1,1	1,4 ± 0,6*

Динамика различных показателей

23



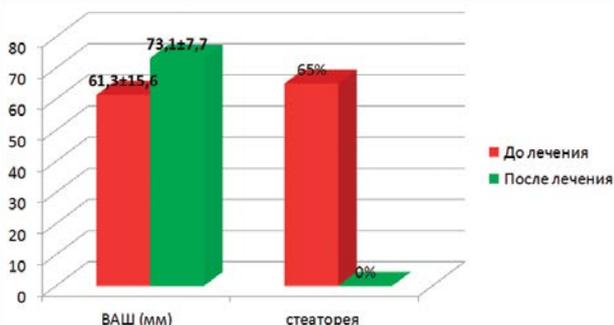
* различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)



* различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Динамика различных показателей

24



* различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Выводы

25

• Пангрол является препаратом, эффективно купирующим внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы:

для купирования умеренной недостаточности эффективными дозами являются 100 000–125 000 ЕД (по липазной активности);

для купирования тяжелой степени ВСНПЖ эффективной дозой является 150 000 ЕД.

• Эффективность Пангрولا определяется:

увеличением массы тела;

положительной динамикой белкового спектра сыворотки (альбумин, протромбин).

• Восстановлением пищеварения и нутритивного статуса, что приводит к:

купированию СИБР у половины больных с этим осложнением без а/б терапии;

восстановлению моторики кишечника с замедлением пассажа хилуса;

купированию симптомов кишечной диспепсии;

улучшению качества жизни.

• Препарат Пангрол безопасен в использовании и хорошо переносится.

Заключение

27

• ВСНПЖ не является редким состоянием, относящимся только к хроническому панкреатиту или кистозному фиброзу, часто встречается при заболеваниях ПЖ (панкреонекроз, рак) и других органов (после хирургических вмешательств, диабете, целиакии и др.) у пожилых и старых.

• Пациенты с хроническим кальцифицирующим панкреатитом, панкреонекрозом, раком ПЖ и после хирургических вмешательств (желудок, ПЖ, кишка), МН имеют ВСНПЖ более чем в 80% случаев: дополнительного обследования не требуется.

• У больных с ВСНПЖ необходима оценка состояния питания (клиническая, лабораторная, инструментальная) и его коррекция. Маркеры нутритивного статуса могут быть использованы как диагностические тесты, подтверждающие ЭПН и определяющие показания к ФЗТ.

• Цели терапии ВСНПЖ — коррекция симптоматики, и, главное, обеспечение нормального питания, лечение мальнутриции.

• Микронизированные формы ферментных препаратов (Пангрол) с кишечнорастворимой оболочкой являются препаратами выбора.

• Минимальная доза 40 000–50 000 ЕД липазы обычно требуется на прием пищи, и 10 000–25 000 ЕД липазы при перекусе. Препарат принимается во время еды.

• У больных с недостаточным ответом на монотерапию адекватными дозами ферментных препаратов может быть полезным:

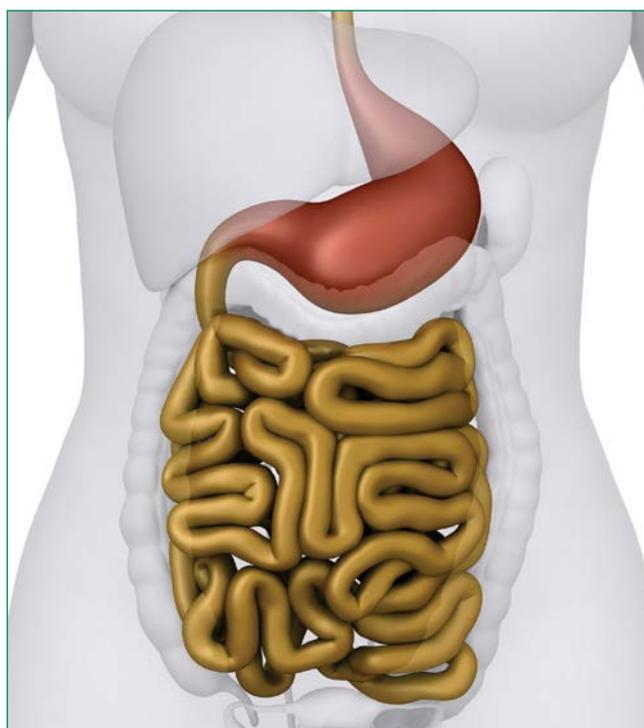
угнетение желудочной секреции (ИПП);

коррекция моторных нарушений (лоперамид, тримекс);

СИБР (альфа-нормикс, бактистатин).

Алгоритм лечения ВСНПЖ у больных ХП

26



Новые технологии в лечении железодефицитной анемии

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой гастроэнтерологии

Г. А. Елизаветина, к.м.н., доцент кафедры терапии и гастроэнтерологии

О. И. Иванова, к.м.н., кафедра терапии и гастроэнтерологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

New technologies in the Iron deficiency anemia treatment

O. N. Minushkin, G. A. Elizavetina, O. I. Ivanova

The Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia



Определение

Железодефицитная анемия (ЖДА) — это заболевание, при котором снижается уровень железа в сыворотке крови, костном мозге и других депо, в результате которого нарушается образование гемоглобина, эритроцитов, возникает гипохромная анемия и развиваются трофические расстройства в тканях.

Идельсон П. И., 1981

1



Общие сведения

- Дефицит железа встречается у 25% населения земного шара
- На территории России у 30% женщин имеется скрытый дефицит железа, а в некоторых регионах нашей страны (Север, Сибирь, Северный Кавказ) он выявляется у 50–60% женщин детородного возраста
- Частота ЖДА у беременных — от 20 до 80%

2



Причины железодефицитных состояний

3 группы:

- Особые периоды жизни и специфические состояния:
 - интенсивный рост (1 год жизни, беременность, лактация) — повышается потребность в железе вследствие возрастания его утилизации.
- Различные патологические состояния:
 - кровопотери (из ЖКТ — диафрагмальные грыжи, варикоз вен пищевода, язвы, опухоли, дивертикулез, геморрой, глистные инвазии);
 - из органов мочевыделительной системы;
 - из дыхательных путей;
 - мено- и метроррагии
 - применение НПВП, ГКС, антикоагулянтов;
 - длительное донорство;
 - программный гемодиализ;
 - травмы;

3



Причины железодефицитных состояний (продолжение)

3 группы:

- нарушения всасывания и утилизации железа:
 - резецированный желудок и кишечник,
 - снижение желудочной секреции,
 - синдром мальабсорбции,
 - длительное применение антибиотиков;
- злокачественные новообразования;
- применение гормональных контрацептивов.

3. Неблагоприятные воздействия:

- недостаточное питание (вегетарианство, анорексия);
- хроническая алкогольная интоксикация;
- избыточные физические нагрузки.

4



Лечебные подходы

А. Диета при ЖДА:

- наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах (особенно в свиной и телячьей печени, индюшачьем мясе, телятине);
- зелень, овощи, фрукты (витамин С);
- всасывание железа ухудшают танин (чай, кофе), фитин (рис, соевая мука), кальций (молоко, творог), антациды, тетрациклиновые антибиотики.

5



Подходы к лечению ЖДА

- с помощью диеты терапевтического эффекта добиться невозможно;
- следует стремиться назначать препараты железа только внутрь, до еды;
- парентеральное введение железосодержащих средств не имеет преимуществ перед приемом железа внутрь (за исключением случаев резкого нарушения всасывания в ЖКТ, абсолютной непереносимости энтерального железа);
- терапию следует продолжать и после достижения целевого уровня гемоглобина, чтобы наполнить депо;
- общая длительность лечения зависит от исходной тяжести анемии и эффективности терапии.

6



Железо

7

Гемовое

- Закисное 2-х валентное.
- Мясо: говядина, телятина, птица, рыба. Хорошо всасывается в кишечнике.

Негемовое

- Окисное 3-х валентное.
- Печень, почки, сердце, красное вино, фруктовые соки, яблоки, гранаты, гречневая крупа, яйца, орехи, шоколад. Биодоступность железа минимальна.



Липосомальное железо

11

Благодаря липосомной технологии железо не контактирует со слизистой оболочкой кишечника



ОТСУТСТВИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

При низких дозировках обеспечивается высокая биодоступность железа



Лечебные подходы

8

Б. Лечение препаратами железа

Требования к проведению лечения препаратами железа:

- достаточное содержание элементарного железа;
- использование соли железа, обеспечивающей его наибольшую биодоступность;
- введение высоких доз аскорбиновой кислоты с препаратами железа (в 2–5 раз превышающей дозу железа), препятствующей окислению в ЖКТ двухвалентного железа до трехвалентного железа, что повышает его биодоступность;
- введение в состав комплексных препаратов железа витамина В12 и фолиевой кислоты;
- использование различных дополнительных веществ, повышающих биодоступность железа и переносимость препарата.



Липосома

12



- Липосомы образуются путём самоагрегации фосфолипидов в водной фазе.
- Двойной липидный слой напоминает клеточную мембрану.



Ферросодержащие средства 2 группы

9

Ионные

Сульфатные соли
тардиферон, фенюльс, актиферрин, ферроплекс, фенотек, сорбифер, ферро-фольгамма

Хлоридные соли
гемосфер (< 4% усвоения)

Полисахаридные соединения
глюконатные, фумаратные комбинации: хеферол, ферронал, мегаферин

Неионные

Гидроксиполимальтозный комплекс:
биофер, мальтофер, феррум лек



Формы выпуска

13



Классик

Липосомальное железо 14 мг
Витамин С
Витамин В12

Форте

Липосомальное железо 30 мг
Витамин С

Капли

Липосомальное железо 0,7 мг/капля



Основные недостатки железосодержащих препаратов

10

- Побочные эффекты (раздражение ЖКТ, тошнота, рвота, диарея, чаще-запор, т.к. железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики, окрашивание слизистых и зубов, аллергические реакции, головная боль), приводящие к частым отказам пациентов от лечения (до 30–35% от начавших лечение), то есть низкая комплаентность.
- При окислении Fe и соединении с ферритином образуются свободные радикалы, повреждающие клетки кишечника и активирующие перекисное окисление липидов.
- Риск перегрузки и интоксикации железом при увеличении дозы и продолжительном периоде применения.



Сидерал

14

Капсулы для приёма внутрь массой 350 мг.
Состав капсулы

- Активные компоненты: витамин С (60 мг), липофер (14 мг железа: пиррофосфат железа, кукурузный крахмал, лецитин сои), витамин В12 (0,3 мкг).
- Вспомогательные вещества: пищевой желатин, фосфат кальция, стеарат магния, диоксид кремния, диоксид титана.
- Упаковка: 20 капсул в блистерах.
- Режим дозирования: 1 капсула/сутки 30 дней.
- Приём Сидерала не зависит от приёма пищи.



Производство «Фарма Нутра», Италия
В России представлен компанией «Мединторг»

Сидерал форте

Состав (в 1 капсуле) действующие вещества	Железа пиррофосфат в липосомальной форме 30 мг Аскорбиновая кислота 70 мг
Форма выпуска	Капсулы № 20
Режим дозирования	1 капсула в день
Регуляторный статус	Лечебно-профилактическое питание
Производитель	PharmaNutra (Италия)



15

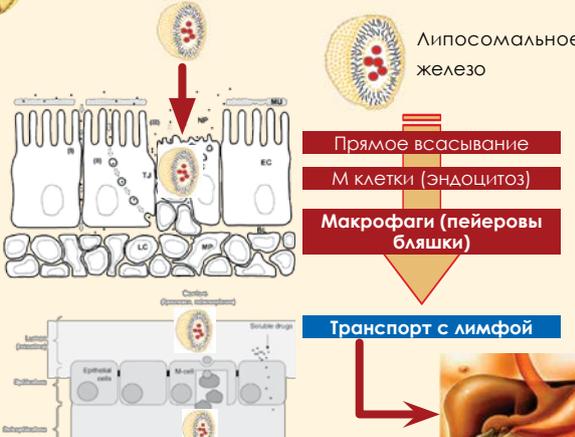
Результаты собственных исследований (2012г).

Сидерал классик

- Количество больных с ЖДА — 30 человек.
- Возраст: от 18 до 79 лет.
- Женщин — 19, мужчин — 11.
- Средний возраст: 46,9±4,6 года.
- Все больные были с ЖДА, установленной на основании уровня гемоглобина менее 110 г/л (но не менее 70 г/л), сывороточного железа менее 9 ммоль/л, имеющие показания для приема Сидерала в режиме монотерапии (1 капсула/сутки 30 дней).

18

Пути всасывания железа



Липосомальное железо

Прямое всасывание

М клетки (эндоцитоз)

Макрофаги (пейеровы бляшки)

Транспорт с лимфой

16

Причины анемии у наблюдаемых больных

- Геморроидальные кровотечения — у 7 человек.
- Меноррагии различного генеза — 8 женщин.
- Кровотечение из ЖКТ — 12 человек.
- Комбинации различных факторов в сочетании с алиментарной недостаточностью железа (вегетарианство) — у 3 человек.

19

Наблюдаемая группа больных ЖДА

Степени тяжести	Количество больных	Средний уровень гемоглобина
легкая	18 человек	102,3±2,4 г/л
средняя	12 человек	78,45±3,8 г/л
Средний уровень гемоглобина в целом по группе		93,0 ± 3,1 г/л

20

Преимущества СидерАла Форте

Иновационная лекарственная форма железа

- Не взаимодействует с ЖКТ, не окрашивает слизистые оболочки и зубы.
- Высокая биодоступность.
- Хороший профиль безопасности — минимум побочных эффектов, хорошая переносимость, отсутствие риска передозировки.
- Не токсичен, показан к применению у беременных женщин и детей (с 6 лет).
- Альтернатива инъекционным формам препаратов железа, что подтверждено европейскими клиническими испытаниями.
- Рекомендован при железодефицитных состояниях любой степени тяжести.
- Препарат железа с пролонгированным действием — приём 1 раз в день, что повышает комплаенс.
- Отсутствие про-окисляющего действия Fe.
- Препарат снижал уровни воспалительных маркеров (СРБ).

17

Критерии оценки эффективности Сидерала:

- динамика клинических синдромов в процессе лечения;
- динамика уровня гемоглобина в крови через 2 и 4 недели приема Сидерала;
- определение доли больных с ответом на терапию через 2 и через 4 недели лечения (с повышением уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л и ≥ 20 г/л соответственно);
- определение доли больных с нормализацией уровня гемоглобина в крови через 4 недели приема Сидерала (для женщин > 120 г/л, для мужчин > 130 г/л);
- динамика уровня ретикулоцитов в крови через 2 и 4 недели приема Сидерала;
- динамика уровня сывороточного ферритина через 2 и 4 недели приема Сидерала;
- динамика биохимических показателей крови (общего и связанного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГП), определяемых с целью оценки безопасности и переносимости Сидерала.

21



Динамика клинической картины на фоне приема Сидерала

22

Клинические симптомы	Длительность сохранения симптомов, дни
Субъективные	
Общая слабость Головокружение Одышка при нагрузке	10,4 ± 1,2
Объективные	
Бледность кожных покровов Тахикардия Гипотония	16 ± 0,9



Динамика показателей ферростатуса

23

Показатель	Исходно	через 2 недели	через 4 недели
Средний уровень Hb (г/л)	93,0±3,1	101,3±3,8	108,5±2,9
Доля больных с повышением Hb		на ≥ 10 г/л 47% (14 чел)	на ≥ 20 г/л 50% (15 чел)
Ретикулоциты (%)	8,3±2,6	6,3 ±2,3	7,6 ±3,4
Ферритин мкг/л	85,8 ±27,4	39,0±20,2	33,5±18,6
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,04±0,9		9,65±1,2



Динамика показателей ферростатуса

24

- Величина прироста гемоглобина через 4 недели составила в среднем по группе 15,5 г/л.
- Прирост гемоглобина у больных с анемией средней степени тяжести через 4 недели составил 22,6 г/л.



Выводы

25

- «Сидерал» продемонстрировал хороший эффект в лечении ЖДА:
- назначаемый по 1 капсуле 1 раз в день в течение 4х недель, обеспечивал купирование клинических признаков железодефицитной анемии и нарастание показателей гемоглобина с повышением его уровня на ≥ 20 г/л в 50% случаев;
- антианемический препарат «Сидерал» отлично переносился больными и не вызывал побочных эффектов;
- использованная продолжительность лечения недостаточна для нормализации уровней гемоглобина в крови и сывороточного железа, что диктует необходимость пролонгированного применения «Сидерала». Отличная переносимость и удобство приема позволяют делать это.



Результаты лечения больных ЖДА в 2015 году (сравнительное исследование)

26

Характеристика больных	Сидерал форте (n-40)	Сорбифер дурулес (n-40)
Возраст	47,5 ± 3,6	47,8 ± 3,9
Пол	Ж-26 М-14	Ж-27 М-13
Анемия легкой степени тяжести	26	28
Анемия средней степени тяжести	14	12
Лечение	30 больных принимали по 1 капсуле в сутки 10 больных принимали по 2 капсулы в сутки В течение 2-х месяцев	30 больных принимали 2 таблетки в сутки (200 мг железа) 10 больных принимали 1 таблетку в сутки В течение 2-х месяцев



Причины ЖДА в 2-х сравниваемых группах больных

27

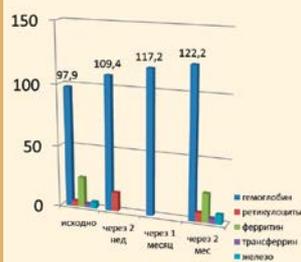
Причины анемии	«Сидерал форте» 1 группа (основная) n = 40	«Сорбифер дурулес» 2 группа (сравнения) n = 40
кровотечение из ЖКТ	22	20
меноррагии	8	13
алиментарная недостаточность железа	9	4
проф. донор	1	3



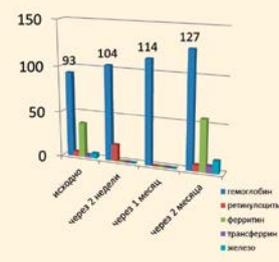
Динамика показателей ферростатуса в группах наблюдения

28

«Сидерал форте»



«Сорбифер дурулес»





Величина прироста гемоглобина

29

Сидерал форте

- Через 1 месяц — 19,3 г/л.
- Через 2 месяца — 24,3 г/л.
- При анемии легкой степени — 15,3 г/л.
- Средней степени тяжести — 24,4 г/л.

Сорбифер дурулес

- Через 1 месяц — 21,47 г/л.
- Через 2 месяца — 34,0 г/л.
- При анемии легкой степени — 24,41 г/л.
- Средней степени тяжести — 45,2 г/л.



Выводы

30

1. «Сидерал форте» — является эффективным препаратом для лечения железодефицитной анемии.
2. «Сидерал форте» в дозе 1 капсула в день, содержащий 30 мг липосомального железа обеспечил в течение 2-х месяцев неуклонное нарастание показателей Hb с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 60% случаев и в дозе 2 капсулы (60 мг липосомального железа) в день — 100% случаев.
3. На фоне 2-х месячного приема «Сидерала форте» нормализация уровня Hb крови отмечена у 23-х больных (60%), величина прироста Hb через 2 месяца лечения составила 24,3 г/л.
4. «Сидерал форте» — безопасный и эффективный препарат, отлично переносился больными и не вызывал побочных эффектов ни в одном случае.



Выводы

31

5. «Сорбифер дурулес», избранный как препарат сравнения, назначаемый по 2 таблетки в день (эквивалентно 200 мг двухвалентного железа) в течение 2-х месяцев обеспечивал нарастание гемоглобина с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 82,5% случаев, в дозе 1 таблетка в день — в 80% случаев.
6. Нормализация уровня Hb в крови на фоне лечения «Сорбифер дурулес» отмечена у 31 больного (77,5%), величина прироста Hb через 2 месяца лечения составила 34,0 г/л.
7. Частота побочных эффектов «Сорбифера дурулес» составила 17,5% (в виде тошноты, диареи и дискомфорта и болей в эпигастрии).
8. Сравнительное исследование 2-х препаратов железа («Сидерал форте» и «Сорбифер дурулес») показало сходные эффекты лечения, но «Сидерал форте» достигает эффекта меньшими дозами (в 3–4 раза) и без побочных эффектов.



Общее заключение

32

Изучение эффективности «Сидерала форте» в лечении ЖДА, показало высокую биодоступность липосомального железа, о чем свидетельствует выраженный эффект на значительно меньших дозах железа в препарате. Немаловажное значение имеет и хорошая переносимость «Сидерала форте». Побочных эффектов в исследовании зарегистрировано не было, в то время как при лечении «Сорбифером дурулес» побочные реакции отмечены у 17,5% больных.

Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита

20–22 апреля 2016 года в Москве прошла юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 240-летию Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М. Ф. Владимирского.

В ходе заседания секции по гастроэнтерологии выступил руководитель исследовательской группы заболеваний пищеварительного тракта Института биомедицинских исследований (г. Жирона, Испания) г-н Альдегер (X. Aldeguer), представивший возможности систем доставки 5-АСК в индивидуализации базисной терапии язвенного колита. Профессор И. Л. Халиф (ГНЦК имени А. Н. Рыжих Минздрава России) показал возможности биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. Профессор Е. А. Белоусова (МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского) остановилась на проблемах безопасности лекарственной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук Д. С. Бордин представил основные положения Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. Консенсус создан по инициативе «Панкреатологического клуба» (www.pancreaticclub.ru) с целью выяснения и консолидации мнения специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по актуальным вопросам диагностики и лечения хронического панкреатита. В работе над ним приняли участие ведущие эксперты из 18 городов, представляющие 26 учреждений. Электронное голосование прошло по дельфийской системе по шестибалльной шкале Лайкерта. Итоги работы представлены на 42-й сессии ЦНИИГ 02 марта 2016 года.



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ,
ГЕПАТОЛОГИИ РГА



*Национальная школа
гастроэнтерологии,
гепатологии*

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2016 ГОД

МЕРОПРИЯТИЕ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
Научно-методическая работа. Публикация методических рекомендаций по стандартам оказания гастроэнтерологической помощи	Постоянно	Москва
Почтовая рассылка рекламно-информационных материалов по адресной базе данных Российской гастроэнтерологической ассоциации (около 12 500 адресов в 70 регионах России и всех странах СНГ и Балтии)	2–3 раза в год	Россия, СНГ, Балтия
XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Желудок 2016. Метаболическая организация функций желудка» (300–350 участников)	18 февраля 2016 г.	Москва, «Холидей Инн Москва Сокольники»
93 Международная весенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА «Большая академическая гастроэнтерология — 3» (800 участников)	26–28 февраля 2016 г.	Москва, «Рэдиссон Славянская»
Выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (300 участников). Общая гастроэнтерология	31 марта 2016 г.	Чебоксары
95-я выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. (300 участников). «Канцерпревенция в гастроэнтерологии реальна»	21 апреля 2016 г.	Ярославль
XIX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Pancreas 2016» (300–350 участников)	09 июня 2016 г.	Москва «АЗИМУТ Москва Олимпик Отель»
96-я выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (300 участников)	24–25 июня 2016 г.	Сочи
XX юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Пищеvod 2016. Нейрогастроэнтерология, моторика, канцерпревенция» (300–350 участников)	15 сентября 2016 г.	Москва «АЗИМУТ Москва Олимпик Отель»
97-я осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1 000 участников)	30 сентября–2 октября 2016 г.	Москва
XXII объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя. (4 000–4 500 участников)	03–05 октября 2016 г.	Москва Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ
98-я выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. (300 участников)	17 ноября 2016 г.	Уфа
XXI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция с международным участием «Intestinum 2016. Воспаление, моторика, микробиом» (300–350 участников)	08 декабря 2016 г.	Москва
99-я выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА. (300 участников)	15 декабря 2016 г.	Оренбург
XXI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция с международным участием «Intestinum 2016. Воспаление, моторика, микробиом» (300–350 участников)	08 декабря 2016 г.	Москва
Выездная сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА. (300 участников). Общая гастроэнтерология	15 декабря 2016 г. (дата может быть скорректирована)	Уфа

КОНТАКТЫ:

Остроумов Александр Сергеевич

моб.: +7 910 460-0228; e-mail: fin.fin@ru.net, ostroumov.a.s@mail.ru; тел./факс: +7 (495) 395-5168

Курбачкий Илья Сергеевич

моб.: +7 926 066-7867; e-mail: ikurb@yandex.ru; тел./факс: +7 (499) 479-3166

Функциональные расстройства желчного пузыря, сфинктера Одди и билиарная недостаточность

В. А. Максимов, д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии*, акад. РАМН, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России

*ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Фрагменты книги В. А. Максимова «Патология гепатобилиарной системы и билиарная недостаточность».

Часть 4. Начало, части 1, 2 и 3 читайте в «МА» № 7/2015, том № 1, № 15/2015, том № 2, № 16/2015, том № 3, № 5/2016, том № 1 «Практическая гастроэнтерология».

Functional disorders of gallbladder, sphincter of Oddi and biliary insufficiency

V. A. Maksimov

The Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia



В. А. Максимов

Заболевания билиарного тракта делятся на две группы: функциональные и органические. Функциональные расстройства желчевыводящих путей, согласно III Римскому консенсусу (2006), представляют собой функциональные расстройства желчного пузыря и функциональные билиарные или панкреатические расстройства сфинктера Одди, характеризующиеся нарушением моторики желчного пузыря и сфинктера Одди; структурные нарушения при этом отсутствуют.

В современной Международной классификации болезней (МКБ-10) под рубрикой K82.8 выделены только «Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока» и K83.4 «Спазм сфинктера Одди».

Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди — это комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров. Главным проявлением этих расстройств являются боли в верхнем правом квадранте живота и в эпигастальной области. Кроме того, при функциональных расстройствах СФО часто наблюдаются отклонения от нормы лабораторных диа-

гностических тестов, отражающих функцию печени и поджелудочной железы.

Функциональные билиарные расстройства нелегко отличить от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), синдрома раздраженной кишки (СРК), функциональной диспепсии (ФД) и желчнокаменной болезни (ЖКБ), которые характеризуются высоким риском осложнений, таких как холецистит и панкреатит. Следовательно, у пациентов с подозрением на функциональное заболевание ЖП и СФО необходимо исключить перечисленные распространенные заболевания.

Классификация

Римский консенсус внес изменения в терминологию, принятую II консенсусом, относительно функциональных билиарных расстройств: билиарные расстройства стали обозначаться как функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди.

Дисфункция желчного пузыря обозначается как функциональные расстройства желчного пузыря.

Дисфункция сфинктера Одди билиарного типа трактуется как функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди.

Дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа обозначается как функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Образование и выделение желчи имеет жизненно важное значение для организма. Функция билиарного тракта состоит в регулировании секреции печеночной желчи, накоплении и транспортировке ее в двенадцатиперстную кишку, где она участвует в переваривании и всасывании жиров.

Различают междольковые желчные протоки, которые сливаются и формируют крупные печеночные протоки, выходящие из печени. На нижней поверхности печени в области поперечной борозды правый и левый печеночные протоки соединяются, образуя общий печеночный проток. Сливаясь с пузырным протоком, он впадает в общий желчный проток.

В общем желчном протоке длиной 8–12 см различают: супрадуоденальный, ретродуоденальный, ретропанкреатический, интрапанкреатический и интрамуральный отделы. Дистальная часть общего желчного протока проходит в толще головки поджелудочной железы и открывается на задней стенке двенадцатиперстной

кишки на 2–10 см ниже привратника, исключительно редко в нижней горизонтальной части кишки. Дистальный конец общего желчного протока чаще всего расширен, в его стенке имеется слой гладкой мускулатуры: сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктер Одди).

Секреция желчи идет непрерывно в течение суток с некоторыми колебаниями. За сутки у человека выделяются от 0,5 до 2,0 литров желчи, а потребление ее происходит лишь во время приема пищи. Работа желчного пузыря и всей сфинктерной системы строго координирована. Это обеспечивается как нервной, так и гуморальной регуляцией. Направление движения желчи определяется взаимодействием печеночной секреции, ритмичной деятельностью сфинктеров терминального отдела общего желчного протока, сфинктера желчного пузыря, клапана пузырного протока и всасывательной функцией слизистой оболочки желчного пузыря и всех протоков в результате создания градиента давления (О. Н. Минушкин, 2002, 2004).

Во время пищеварительной фазы желчь выделяется в двенадцатиперстную кишку, так как сокращение ЖП и релаксация СФО инициируются путем последовательной активации цефалического, антрального и интестинального нейрогуморальных механизмов. Желчный пузырь и сфинктер Одди выступают как единое целое, регулируя поступление желчи из печени по желчевыводящим путям в двенадцатиперстную кишку.

После окончания пищеварительной фазы в момент закрытия сфинктера Одди желчь из печеночных протоков и общего желчного протока поступает в желчный пузырь в течение трех и более часов. Сфинктер Одди вне пищеварения закрыт не полностью, и небольшие порции желчи постоянно поступают в двенадцатиперстную кишку.

В промежутках между пищеварением вследствие фазовой сократимости сфинктера Одди повышается интрадуоденальное давление, что является триггером для рефлекса пузырного протока, который рассла-

бляет желчный пузырь. Интрадуоденальное давление изменяет величину градиента между общим желчным протоком и ЖП, способствуя току желчи из ЖП через пузырный проток. Тем не менее почти 25 % печеночной желчи попадает в двенадцатиперстную кишку, возможно, между фазовыми сокращениями СФО.

При резком повышении давления в билиарной системе (более 300 мм вод. ст.) секреция желчи печенью может прекратиться.

При давлении около 250–300 мм вод. ст. обычно появляется боль. В крови повышается активность щелочной фосфатазы и лейциаминопептидазы вследствие проникновения желчи в пространство Диссе, а оттуда и в синусоиды печени.

Таким образом, сфинктеру Одди принадлежит решающая роль в создании градиента давления.

Конечным эффектом межпищеварительной фазы является накопление, в то время как пищеварительной — эвакуация желчи из ЖП.

Двигательная реакция желчного пузыря и сфинктера Одди существенно зависит от количества и качества съеденной пищи, а также от эмоционального состояния человека. Нарушение нервной и гуморальной гормональной регуляции желчевыводящих протоков играет важную роль в развитии расстройств билиарного тракта. При этом нередко возникает дискоординация функций желчного пузыря и пузырного протока.

Функциональное состояние билиарного тракта зависит от гормональной активности гастроинтестинальных гормонов: холецистокинина-панкреозимина, гастрин, секретин, мотилина, глюкагона. Из этих гормонов самый действенный эффект оказывает холецистокинин-панкреозимин, который наряду с сокращением желчного пузыря способствует расслаблению сфинктера Одди.

Влияние различных гастроинтестинальных гормонов на желчевыводительную функцию весьма сложно и не до конца ясно.

Таким образом, СФО играет важную роль в регуляции тока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку. Помимо

этого, сфинктер Одди предотвращает рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный и вирсунгов протоки, обеспечивает накопление в желчном пузыре печеночной желчи.

Нарушение функции билиарного тракта может приводить к рецидивирующим болям в верхней части живота, транзиторному отклонению активности печеночных или панкреатических ферментов, дилатации общего желчного протока или эпизодически обостряющемуся панкреатиту (Н. Н. Силивончик, 2003; О. Н. Минушкин, 2007; С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик, 2006; А. В. Калинин, А. И. Хазанов, 2006).

Согласно рекомендациям III Римского консенсуса (2006), все функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди относятся к категории E и подразделяются на следующие виды:

- E1 — функциональное расстройство желчного пузыря;
- E2 — функциональное билиарное расстройство СФО;
- E3 — функциональное панкреатическое расстройство СФО.

По сравнению с предшествующими критериями II Римского консенсуса (1999) наибольшие изменения в предполагаемых критериях касаются более строгого ограничения числа ненужных инвазивных процедур и хирургических вмешательств у пациентов с болями в верхней части живота.

Диагностика функциональных расстройств билиарного тракта является весьма трудной задачей, поскольку имеющиеся при этих расстройствах клинические симптомы неспецифичны, а методы диагностики не отличаются надежностью. Вместе с тем диагноз функциональных расстройств ЖП и СФО устанавливается на основании клинических симптомов, позволяющих исключить органическую патологию билиарного тракта.

Билиарные и панкреатические боли следует определять по локализации, тяжести, началу, длительности и отсутствию типичных симптомов ГЭРБ, ФД и СРК.

Диагностические критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди

Следует отметить несколько общих признаков, которые являются типичными для функциональных гастроинтестинальных расстройств независимо от уровня поражения билиарного тракта. К ним относятся эпизодическая боль, локализуемая в эпигастрии и (или) правом верхнем квадранте живота, а также все симптомы из нижеперечисленных:

- боль, продолжающаяся 30 минут и более;
- рецидивирующая боль, появляющаяся с различными интервалами времени (но не ежедневно);
- боль становится постоянной;
- боль умеренная или сильная, способная нарушить повседневную активность пациента или приводящая в отделение неотложной помощи;
- боль не уменьшается после стула;
- боль не уменьшается при перемене положения;
- боль не уменьшается после приема антацидов;
- не наблюдается структурных отклонений, которые могли бы объяснить данные симптомы (функциональные расстройства это диагноз исключения);
- множественный характер жалоб, причем не только на расстройство гепатобилиарной системы, при общем хорошем состоянии и благоприятном течении заболевания без заметного прогрессирования;
- продолжительность основных симптомов (как и для других функциональных расстройств органов пищеварения) не менее трех месяцев на протяжении последних шести месяцев.

Кроме того, выделены критерии, подтверждающие диагноз функционального расстройства билиарной системы. Это может быть болевой синдром, который сочетается со следующими симптомами:

- боль, сопровождающаяся тошнотой или рвотой;
- боль иррадирует в спину и (или) правую подлопаточную область;
- боль возникает после приема пищи и беспокоит больного в ночное время.

Пациентам с болью в верхней части живота, характеристика которой не совпадает с установленными III Римским консенсусом критериями для болей при функциональных расстройствах ЖП и СРК, не следует назначать выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) или инвазивных процедур.

Следует обратить внимание, что функциональные расстройства билиарного тракта часто протекают на фоне измененного неврологического и психического состояния пациентов. Больные часто жалуются на головные боли, раздражительность, плохой сон, эмоциональную лабильность (Л. П. Воронина, 2008; И. Д. Лоранская и соавт., 2009; А. Б. Ардатова, 2007; Л. С. Моисеева, 2011).

При функциональных расстройствах билиарного тракта все диагностические тесты можно разделить на скрининговые и уточняющие.

К *скрининговым* тестам относятся:

1. определение в крови активности «печеночных ферментов» АсАт, АлАт, γ -глутамилтранспептидазы ГГТП, щелочной фосфатазы; активности «панкреатических ферментов» амилазы и липазы в сыворотке крови, амилазы в моче;
2. УЗИ органов брюшной полости;
3. ЭГДС с осмотром фатерова сосочка.

Уточняющие методы: УЗИ с оценкой состояния желчного пузыря, желчных и панкреатических протоков и сфинктера Одди; эндоскопическая ультрасонография; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с интрахоледохеальной манометрией; этапное хромотическое дуоденальное зондирование; медикаментозные тесты с холецистокинином или морфином.

Тех пациентов, которые, согласно квалификации III Римского консенсуса, могут рассматриваться как страдающие функциональным расстройством билиарного тракта, следует вначале обследовать неинвазивными методами, затем назначить

соответствующее терапевтическое лечение. Такой подход с большой долей вероятности позволяет выявить тех пациентов, чьи боли не имеют билиопанкреатического происхождения, и выбрать тех из них, которых следует направить в специализированные центры.

Наше предостережение в отношении выборочного использования ЭРХПГ связано с потенциальными осложнениями при проведении данной процедуры, риском развития панкреатита.

Необходимо отметить, что при функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди необходима тщательная дифференциальная диагностика, поскольку это диагноз исключения.

Е 1. Функциональное расстройство желчного пузыря

Определение

Функциональные расстройства желчного пузыря относятся к наиболее частым расстройствам системы желчевыделения. В их основе лежит нарушение сократительной функции желчного пузыря, проявляющееся его недостаточным опорожнением и нарушением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, что клинически проявляется билиарными болями в правом

Распространенность

Функциональные расстройства желчного пузыря составляют около 70 % всех заболеваний желчевыделительной системы. Считается, что чаще болеют женщины.

Диагностические критерии

Диагностическими критериями функционального расстройства желчного пузыря являются повторяющиеся эпизоды умеренной или тяжелой боли, локализуемой в правом подреберье или в эпигастриальной области и продолжающейся не менее 20 минут. Возможно сочетание боли с одним и более из перечисленных признаков: тошнотой и рвотой, иррадиацией боли в спину или правую лопатку, возникновением боли после приема пищи

и (или) в ночное время. Нарушение функции желчного пузыря не связано со структурными изменениями, которые могли бы объяснить данные симптомы

Диагностические критерии функционального расстройства желчного пузыря должны включать все перечисленные составляющие: очевидно, что должен иметься желчный пузырь (больные без холецистэктомии); активность печеночных ферментов должна соответствовать норме, содержание конъюгированного билирубина быть в пределах нормы; активность амилазы и липазы в крови и амилазы в моче не увеличена.

Клиническая симптоматика

Как правило, общее состояние больных не страдает. Клиническая картина функциональных расстройств желчного пузыря определяется характером моторных нарушений. Наиболее специфичными признаками являются кратковременные боли в правом подреберье и (или) в эпигастральной области, продолжительностью не менее 20 минут.

При функциональных расстройствах желчного пузыря по гиперкинетическому типу боли носят схваткообразный, приступообразный характер, иррадиируют в правую лопатку, ключицу и предплечье, в спину. Боль кратковременна. Ее возникновение чаще всего связано с диетическими погрешностями или психоэмоциональным напряжением. В некоторых случаях причину боли установить не удастся. Боль обычно возникает после приема «тяжелой» пищи (жареной, жирной) или ночью (сон при этом нарушается); приступ может сопровождаться тошнотой, рвотой. Боль менее интенсивна и менее продолжительна, чем при приступах желчной колики.

У пациентов, страдающих функциональными расстройствами билиарной системы, отмечаются эмоциональная лабильность, раздражительность, повышенная утомляемость, потливость.

При нарушении функции желчного пузыря по гипокинетическому типу боль чаще носит тупой характер;

она может быть ноющей, распирающей; локализуется в правом подреберье, иррадиирует в спину или правую лопатку. Возникает чувство тяжести в брюшной полости. Боли усиливаются при погрешностях в диете, могут сопровождаться ухудшением аппетита, тошнотой и рвотой, нарушением стула. Больной жалуется на горечь во рту, вздутие живота, запоры (Р. А. Александрова, Г. М. Нутфуллина, 2007).

Решающим шагом в диагностике является тщательный анамнез, подтвержденный объективными доказательствами функционального расстройства желчного пузыря при исключении его структурных изменений. Подтверждающими диагностическими факторами являются: отсутствие желчных камней, билиарного сладжа и микролитиаза; изменение фракции выброса желчного пузыря менее 40 % при использовании постоянной внутривенной инфузии холецистокинина в течение 30 минут; положительный результат терапии с отсутствием рецидива в течение более 12 месяцев.

Симптомы функционального расстройства желчного пузыря должны быть дифференцированы от органических заболеваний и других более частых функциональных расстройств системы пищеварения, включая функциональную диспепсию, синдром раздраженной кишки, симптоматика которых проявляется ежедневно на протяжении короткого периода.

Лабораторные и инструментальные исследования

Лабораторные исследования

Диагностика функциональных расстройств билиарного тракта основывается на клинической симптоматике и данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общепринятыми тестами, характеризующими функцию печени, являются: определение активности АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, содержание билирубина. Определяют активность панкреатических

ферментов амилазы и липазы в крови, амилазы в моче. Эти показатели не должны отличаться от нормы у пациентов с наличием функциональных расстройств желчного пузыря. В противном случае следует думать о другом диагнозе.

Инструментальное обследование

Для оценки функции желчного пузыря применяют УЗИ, холесцинтиграфию с применением холецистокинина. В случае диагностической необходимости применяются ЭРХПГ, манометрия сфинктера Одди, эндосонография.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости обязательно для всех пациентов с упомянутыми симптомами. У больных с функциональным расстройством желчного пузыря билиарный тракт и поджелудочная железа при УЗИ выглядят нормальными. Но иногда в некоторых случаях желчные камни и сладж могут быть не видны.

Исключение — ЖКБ, которая может провоцировать сходные симптомы, требует выполнения дополнительных исследований (что не всегда обязательно). При УЗИ могут быть выявлены камни в ЖП величиной 3–5 мм в диаметре, но выявить камни меньшей величины этим методом сложно. Трудно выявить камни или сладж в общем желчном протоке. Эндоскопическое УЗИ (эндосонография) является более чувствительным методом, чем традиционное трансабдоминальное УЗИ.

При нормальных лабораторных и ультрасонографических данных показана верхняя гастроинтестинальная эндоскопия. Диагноз функциональных расстройств ЖП можно заподозрить при отсутствии органической патологии в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке.

Для исключения микролитиаза, как причины наблюдаемых симптомов, необходимо провести тщательное поляризационное или электронное микроскопическое исследование желчи ЖП.

Определение микролитиаза и микросталлов холестерина лучше всего выполнить при исследовании желчи ЖП, полученной прямо

во время ЭРХПГ или при аспирации из двенадцатиперстной кишки в процессе эндоскопии после стимуляции холецистокинином (ХЦК). Выявление кристаллов холестерина, если исследование выполнено тщательно, свидетельствует о наличии микролитиаза. Гранулы билирубината красно-коричневого цвета могут быть выявлены при обычной световой микроскопии.

Оценка опорожнения ЖП с помощью холесцинтиграфии

Холесцинтиграфия на фоне введения холецистокинина является наиболее точным методом оценки степени опорожнения желчного пузыря. Эффективность опорожнения обычно выражается как фракция выброса желчного пузыря, которая измеряется в процентах после холецистокинетических стимулов (в норме она не менее 40%). Нарушение этого процесса может быть связано со снижением сократительной способности желчного пузыря или увеличением сопротивления при выходе желчи, например, в результате повышения тонуса пузырного протока и (или) сфинктера Одди. Если в отсутствие холелитиаза фракция выброса желчного пузыря менее 40%, этот факт рассматривается как доказательство угнетения моторной функции желчного пузыря; следовательно, есть показания к проведению холецистэктомии как наиболее обоснованного метода лечения (Л. М. Немцов, 2003; А. А. Шептулин, 2005).

Холедохосцинтиграфия может применяться как скрининговый метод обследования подвергшихся холецистэктомии лиц. Таким пациентам показана манометрия сфинктера Одди.

Оценка изменения объема желчного пузыря при трансабдоминальном УЗИ проводится в режиме реального времени. В отличие от холесцинтиграфии этот метод позволяет измерить объем желчного пузыря в динамике наблюдения: натощак, через два часа после еды, после внутривенной инфузии аналогов холецистокининов. С помощью УЗИ можно также оценить

остаточный объем желчного пузыря после его опорожнения и степень нового наполнения пузыря после его сокращения. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря считается нормальной, если его объем к 30–40 минутам уменьшается до 1/3–1/2 от первоначального.

Диагностический алгоритм для пациентов с предполагаемым функциональным расстройством желчного пузыря (на основании соглашения III Римского консенсуса).

При наличии клинических симптомов, связанных с заболеваниями желчевыделительной системы, необходимо провести УЗИ билиарного тракта, определить биохимические показатели, отражающие функцию печени и поджелудочной железы. Если не обнаружено отклонений от нормы, рекомендуется проведение ЭГДС для исключения заболеваний органов пищеварения. Следует также выполнить холесцинтиграфию с применением холецистокинина, что позволит оценить функцию желчного пузыря. Если фракция опорожнения желчного пузыря менее 40% (фракция выброса), но органической патологии, которая могла бы стать причиной недостаточности желчного пузыря, не выявлено, следует думать о функциональном расстройстве желчного пузыря. Если при этом отсутствовал эффект от медикаментозного лечения, показана холецистэктомия.

Если опорожнение желчного пузыря происходит без задержки, проводят микроскопическое исследование желчи с целью выявления микрокристаллов холестерина и билирубината. Для выявления холедохолитиаза применяются эндоскопическая ультрасонография и магнитно-резонансная холангиография.

Если фракция выброса 40% и выше, проводится эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. При обнаружении холедохолитиаза — эндоскопическая папиллосфинктеротомия. При отсутствии холедохолитиаза или другой патологии холедоха необходимо провести манометрию сфинктера Одди.

Следует отметить, что инвазивные методы исследования не должны проводиться пациентам с редкими эпизодическими болями при нормальных значениях трансаминаз и биохимических маркеров холестаза.

Список литературы

1. Минушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы. — М., 2002.
2. Силивончик Н. Н. Лихорадка, лейкоцитоз и бактериальные инфекции при циррозе печени. // *Здравоохранение*. — 2009. — № 2.
3. Минушкин О. Н., Максимов В. А. Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2007. — № 4.
4. Калинин А. В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (Сообщение первое). // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2006. — № 6.
5. Хазанов А. И. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Т. 3. Болезни печени и билиарной системы. М.: Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко. — 2002.
6. Ардатова В. Б. Клинико-функциональная характеристика и коррекция дисфункций билиарного тракта у больных хроническим бескаменным холециститом: Автореф. дисс. ... к.м. н. М., 2007.
7. Моисеев Л. С. Комплексные подходы к дифференциальной диагностике заболеваний желчевыводящих путей в амбулаторных условиях. Автореф. дисс. ... к.м. н. М., 2011.
8. Шептулин А. А., Киприанис В. А. Диагностика и лечение инфекций *Helicobacter pylori*. Основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3». // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2006.



Месалазин пролонгированного высвобождения для пациентов с активным язвенным колитом лёгкой и средней степени тяжести^{1,2}



ОДИН РАЗ В СУТКИ

МЕЗАВАНТ

месалазин ММХ® 1200мг
таблетки пролонгированного действия

✓ **ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА^{1,3-5}**

✓ **ММХ®+ СИСТЕМА
ДОСТАВКИ МЕСАЛАЗИНА^{1,2}**

✓ **ПРИЕМ 1 РАЗ В СУТКИ¹
для индукции ремиссии – 2-4 таблетки
для поддержания ремиссии – 2 таблетки**

МЕЗАВАНТ ПОКАЗАН ДЛЯ¹:

- Индукции ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у больных со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом.
- Поддержания ремиссии у больных с язвенным колитом.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Мезавант (Mезавант®)*

Регистрационный номер: ЛП-001297

Международное непатентованное название: месалазин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

СОСТАВ:

1 таблетка содержит: Активный компонент: месалазин 1200 мг.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное и противомикробное средство.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Индукция ремиссии по клиническим и эндоскопическим показателям у больных со слабым или умеренно выраженным язвенным колитом.
- Поддержание ремиссии у больных с язвенным колитом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к салцилатам (включая месалазин) или любому вспомогательному компоненту препарата.
- Тяжелое нарушение функций почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²).
- Тяжелое нарушение функций печени.
- Детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности препарата у данной категории больных).

С осторожностью

- Легкое или умеренно выраженное нарушение функции почек.
- Хроническое нарушение функции легких (бронхиальная астма).
- Заболевания, предрасполагающие к развитию мио- или перикардита.
- Препарат с осторожностью назначают больным, имеющим аллергию на сульфасалазин, из-за возможной перекрестной гиперчувствительности к месалазину.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Мезавант предназначен для перорального приема 1 раз в день во время еды. Таблетки нельзя раздавливать или разжевывать и их следует глотать целиком.
Взрослые, включая пожилых (старше 65 лет)
Индукция ремиссии: 2,4-4,8 г (2-4 таблетки) 1 раз в день. Для больных, не чувствительных

к минимальной дозе, рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 4,8 г. При приеме максимальной дозы (4,8 г/сут) эффект лечения следует оценивать через 8 недель. 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. Специальных исследований применения препарата Мезавант у больных с нарушением функций печени или почек не проводилось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*

Наиболее часто возникающими побочными явлениями в ходе клинических исследований были головная боль, боль в области живота и тошнота. Ни для одной нежелательной побочной реакции частота не превышала 10%.

При применении препарата Мезавант другие побочные реакции наблюдались редко.

Форма выпуска*

Таблетки пролонгированного действия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 1,2 г. Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 1211614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Мезавант.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мезавант РУ ЛП-001297 http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?tidReg=26606&t=.
2. Brunner M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:395-402.
3. Kamm MA, et al. Gastroenterology. 2007;132:66-75.
4. Lichtenstein GR, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:95-102.
5. Kamm MA, et al. Gut. 2008;57:893-902.

Мезавант — Регистрационное Удостоверение номер ЛП-001297.

ММХ® (мультиматричная система) — зарегистрированная торговая марка Cosmo Technologies Limited.

Материал предназначен только для медицинских работников
RUS/C-APROM/MEZ/16/0025, дата разработки апрель 2016 г.

Динамика клинического течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области в 2014–2015 годах в сравнении с 2009–2010 годами

О. П. Алексеева, д.м.н., проф., директор гастроэнтерологического центра*, гл. внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа

Е. Н. Колодей, зав. гастроэнтерологическим отделением*, гл. внештатный гастроэнтеролог Нижегородской области

*ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница имени Н. А. Семашко», г. Нижний Новгород

Dynamics of clinical course, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in Nizhny Novgorod Region in years 2014–2015 compared to 2009–2010 ones

O. P. Alekseeva, E. N. Kolodey

The Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Проведен сравнительный анализ некоторых особенностей клинического течения и лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в Нижегородской области за период 2014–2015 годов. В 2014–2015 годах в гастроэнтерологический центр областной клинической больницы имени Н. А. Семашко обратились за медицинской помощью 186 больных ВЗК (138 ЯК и 48 БК), что почти наполовину больше, чем в 2009–2010 годах (125 больных, из них 98 ЯК и 27 БК). Установлено, что возросло количество острых форм ВЗК в 1,5 раза при язвенном колите (ЯК) и в 1,8 раза при болезни Крона (БК) в основном за счет улучшения диагностики и применения современных методов исследования. В 2014–2015 годах преобладали больные легкой и средней степеней тяжести. В лечении чаще применялись более современные препараты — 5-АСК, иммуносупрессоры и биологическая терапия. В Нижегородской области у больных ЯК реже регистрировалась анемия, число больных с трофологической недостаточностью различной степени у пациентов БК составило 45%.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, клиническое течение, диагностика и лечение в 2009–2010-м и 2014–2015 годах в Нижегородской области.

Summary

A comparative analysis of some epidemiological indicators, peculiarities of clinical course and treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) in the Nizhny Novgorod Region for years 2009–2010 and 2014–2015 has been done. The medical help was sought by 186 patients with IBD (UC 138 and 48 CD), that is almost a half more than in years 2009–2010 (125 patients, including 98 UC and 27 CD). It was established that the number of acute forms of IBD had increased in 1.5 times with ulcerative colitis (UC) and 1.8 times with Crohn's disease (CD) mainly due to the improvement of diagnostics and application of modern methods of research. In years 2014–2015 there dominated patients with mild to moderate severity degrees. The treatment were often obtained by newer 5-ASA drugs, immunosuppressants, biologic therapy. In the Nizhny Novgorod Region less anemia cases in patients with UC were recorded, the number of patients with varying degrees of failure trophological in CD was 45%.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, clinical, diagnostic, treatment particulars, the Nizhny Novgorod Region, 2009–2010 and 2014–2015 years.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют одну из самых серьезных и нерешенных проблем современной гастроэнтерологии. Количество больных ими продолжает увеличиваться во всем мире, в том числе в России [1, 2, 3].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза, диагностики и лечения ВЗК, эта проблема далека до завершения. Проведены исследования в отдельных регионах России с выявлением эпидемиологических тенденций, особенностей клинического течения и лечения язвенного

колита и болезни Крона [4, 5]. Инициатором исследований в 2009–2010 годах выступала российская рабочая группа по изучению ВЗК (профессоры И. Л. Халиф и Е. А. Белоусова). Нами проанализированы отдельные показатели клинического течения, диагностики и лечения язвенного колита и болезни Крона по Нижегородской области за период с 01 октября 2014-го по 30 сентября 2015 года в сравнении с 2009–2010 годами.

Цель работы

Провести сравнительный анализ отдельных показателей клинического течения, диагностики и лечения ВЗК в Нижегородской

области, полученных в результате исследований, проведенных в 2009–2010 годах на основе изучения амбулаторных карт и историй болезни пациентов, обратившихся в Нижегородскую областную клиническую больницу имени Н. А. Семашко в течение одного календарного года и за такой же период времени в 2014–2015 годах.

Результаты работы

В 2004–2005 годах нами впервые была предпринята попытка изучения распространенности, особенностей диагностики, течения и лечения ЯК и БК в Нижегородской области на основе изучения амбулаторных

Таблица 1
Демографические показатели больных язвенным колитом и болезнью Крона в 2009–2010-м и 2014–2015 годах

Параметры	Язвенный колит	Болезнь Крона
Число больных, пол (муж. /жен.)		
2009–2010	98 (55 / 43)	27 (18 / 9)
2014–2015	138 (72 / 66)	48 (28 / 20)
Средний возраст, лет		
2009–2010	39	36
2014–2015	41	37
Длительность симптомов до установления диагноза, месяцев		
2009–2010	6	18
2014–2015	6	12
Больные, имеющие инвалидность, %		
2009–2010	19,5	30
2014–2015	17,5	36

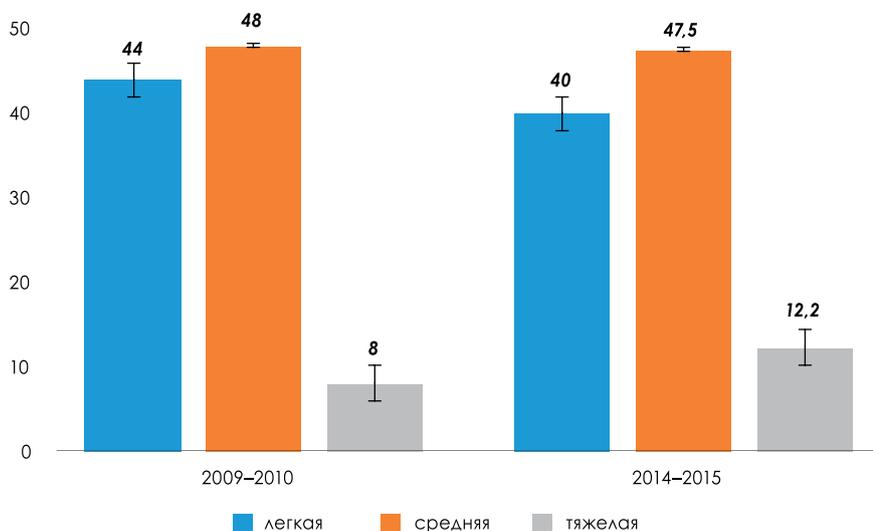


Рисунок 1. Динамика тяжести болезни Крона в Нижегородской области в 2009–2010-м и 2014–2015 годах (в процентах).

карт и историй болезни больных, обратившихся за медицинской помощью в Нижегородскую областную клиническую больницу имени Н. А. Семашко в течение одного календарного года как с впервые установленным диагнозом, так и при повторном посещении специалиста. Все процедуры для диагностики и лечения носили общепринятый характер [2]. В 2009–2010 годах такое же исследование была проведено в рамках исследования ESCaRe, проводившегося в России, Украине и Сербии. Настоящий анализ проведен по аналогичным показателям за период с 01 октября 2014-го по 30 сентября 2015 года. Результаты исследования представлены в настоящей работе. В табл. 1 указаны неко-

торые демографические показатели. В 2014–2015 годах обратились за медицинской помощью 186 больных ВЗК (138 ЯК и 48 БК), что почти наполовину больше, чем в 2009–2010-м (125 больных, из них 98 ЯК и 27 БК). Пациенты в 2015 году стали несколько старше: средний возраст больных ЯК составил 41 год, БК — 37 лет. Длительность симптомов от начала заболевания до установления правильного диагноза ЯК осталась без изменения — шесть месяцев, при болезни Крона этот показатель сократился до 12 месяцев. На инвалидности в 2015 году находились 17,5% больных ЯК и 36% БК.

Возросло количество первичных больных ВЗК: число пациентов острой формой ЯК увеличилось в 1,5

раза, составив 35,5% и в 1,8 раза при БК, составив 31,2% от общего количества больных.

Улучшилась диагностика этих заболеваний. Диагноз ЯК у больных, обратившихся за помощью в 2014–2015 годах в 100% случаев подтвержден эндоскопическим исследованием с морфологической верификацией. В диагностике БК использованы такие современные методы исследования, как фиброколоноскопия с биопсией у 89,6% больных, капсульная эндоскопия у 8,3% обследованных лиц, магнитно-резонансная томография для диагностики осложнений и только у одного больного диагноз был поставлен после оперативного вмешательства по поводу кишечной непроходимости и резекции тонкой кишки. В 2004–2005 годах диагноз БК в 60,6% случаев был поставлен при хирургическом вмешательстве по поводу болей в животе.

Тяжесть больных болезнью Крона оценивали по индексу активности болезни Крона (ИАБК) в соответствии с международными рекомендациями [6], тяжесть больных язвенным колитом — по индексу активности ЯК (индекс Мэйо) [7]. На рис. 1 представлена динамика тяжести пациентов БК. Среди больных болезнью Крона в 2009–2010 годах преобладали пациенты легкой и средней степеней (44 и 48% соответственно) и только 8% больных были тяжелыми, в 2014–2015 годах 12,5% имели тяжелое течение болезни. На рис. 2 представлена динамика тяжести пациентов язвенным колитом в 2009–2010-м и 2014–2015 годах. Оценивая тяжесть состояния больных ЯК, необходимо отметить, что как в 2009–2010-м, так и в 2014–2015 годах преобладали больные легкой (27 и 25%) и средней (67 и 68%) тяжести, 6 и 7% больных были тяжелыми. Оценивая распространенность поражения при ЯК, следует отметить, что более половины больных наблюдались с левосторонним колитом (61%), 30% имели распространенное поражение, у 9% диагностирован проктит.

Среди осложнений в 2014–2015 годах (анамнестически по выпи-

скам из истории болезни и амбулаторным картам) у больных ЯК наиболее часто регистрировалось кишечное кровотечение (18%); такие осложнения, как перфорация, токсическая дилатация толстой кишки, развитие рака были в единичных случаях. Один пациент умер в связи с развитием тяжелого фульминантного колита. У пациентов БК наиболее частым осложнением были свищи различной локализации (36%), по 10% регистрировались такие осложнения, как кишечная непроходимость, инфильтраты брюшной полости, стриктуры кишечника. Железодефицитная анемия была зарегистрирована в 2015 году реже 21,7% при ЯК, 14,6% при БК в сравнении с 2010 годом (30% пациентов ЯК и 14,6% БК). Следует отметить высокую частоту трофологической недостаточности у 45% больных болезнью Крона, что отягощало течение заболевания и лечение этих пациентов.

В лечении больных ВЗК в период обострения как в 2009–2010-м, так и в 2014–2015 годах наиболее часто использовались препараты 5-АСК, которые получали 90–92% больных ЯК и БК (системные и местные формы). Следует отметить значительное снижение назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС): с 68% при ЯК и 48% при БК в 2015 году до 45% при ЯК и 29% при БК. Иммуносупрессоры (азатиоприн) получали около половины больных БК (в 2009 году только 25%) и 17,5% больных ЯК (в 2009-м только 7%). Биологическую терапию в 2009–2010 годах получали 12% пациентов ЯК и 15% больных БК, в 2014–2015-м этот показатель составил 16% (ЯК) и 18% (БК).

Для поддержания клинической ремиссии использовались в основном препараты 5-АСК при ЯК и азатиоприн при БК. Гормонозависимых и гормонорезистентных форм зарегистрировано в 2014–2015 годах 13% среди пациентов ЯК и 20% — БК. Сравнение лекарственной терапии 2009–2010-го и 2014–2015 годов показало, что в последние годы значительно чаще используются более современные препараты — месалазин вместо сульфасалазина; реже используются системные ГКС; па-

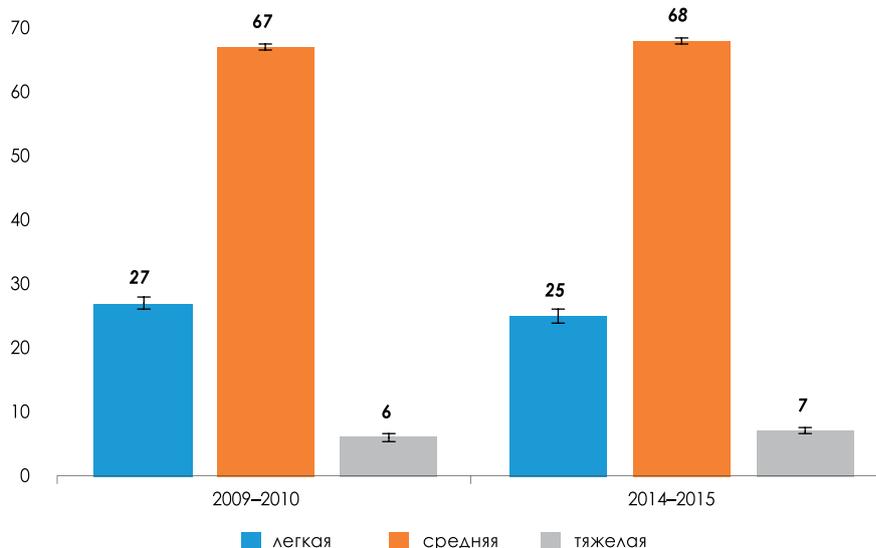


Рисунок 2. Динамика тяжести язвенного колита в Нижегородской области в 2009–2010-м и 2014–2015 годах (в процентах).

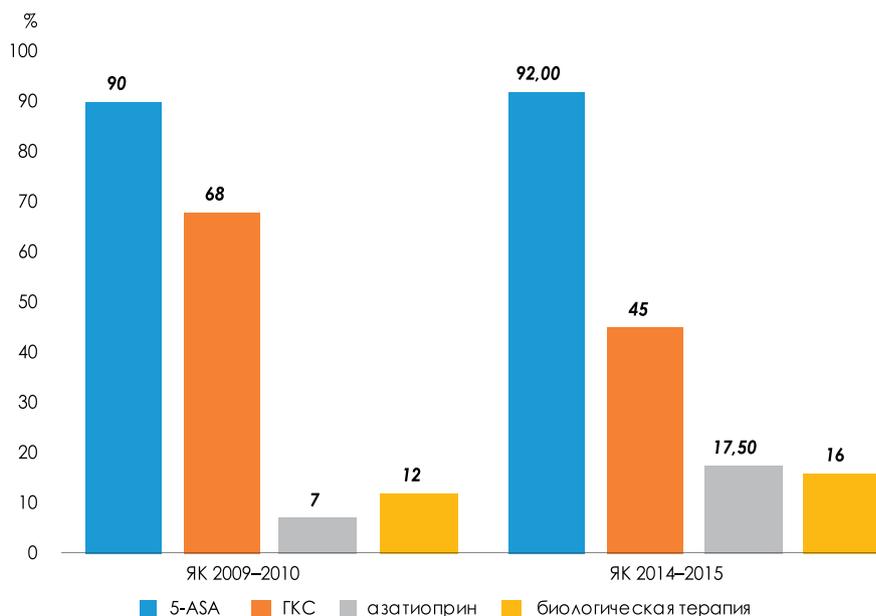


Рисунок 3. Основная медикаментозная терапия больных язвенным колитом в Нижегородской области 2009–2010-м и 2014–2015 годах (в процентах).

циентов, получающих биологическую терапию, стало больше, но еще не достаточно.

В соответствии с рекомендациями Европейского консенсуса по диагностике и лечению язвенного колита 2012 года [8], выработанными экспертами разных стран как для врачей, так и для пациентов на основе клинических исследований с дополнениями, рассмотренными в Амстердаме на XI конгрессе ЕССО 15–18 февраля 2016 года [9], лечение левостороннего активного ЯК лег-

кой или умеренной степени тяжести должно начинаться с местных аминосалицилатов 1 г (клизмы) в комбинации с пероральным месалазином 2,4 г в день. Местные стероиды или один месалазин эффективны, но менее, чем комбинированная терапия. Критериями выбора препарата являются его эффективность, уровень и протяженность высвобождения месалазина в толстой кишке, кратность приема в сутки, стоимость и рекомендации национальных руководств.

В этом плане применение месалазина с мультиматричной системой доставки (Мезавант) позволяет решить большинство поставленных задач: при приеме внутрь препарат равномерно высвобождается по всей длине толстой кишки, включая прямую. Достаточная концентрация 5-АСК в дистальных отделах кишки при пероральном приеме позволяет отказаться от использования клизм или суппозиторий с месалазином, что, в свою очередь, может значительно удешевить лечение и повысить к нему приверженность, так как препарат принимается однократно в сутки. С. Prantera и соавт. показали, что пероральный прием ММХ так же эффективен с точки зрения достижения ремиссии ЯК, как клизмы с 5-АСК [10]. В сравнительном ретроспективном исследовании приверженность к лечению Мезавантом в течение полугода оказалась достоверно выше, чем при применении других препаратов 5-АСК [11].

Эффективность и переносимость месалазина ММХ доказаны в рандомизированных клинических исследованиях, которые показали, что однократный суточный прием месалазина ММХ в дозах 2,4 и 4,8 г позволяет достигать клинико-эндоскопической ремиссии (заживления слизистой) в течение восьми недель достоверно большему числу больных, чем при использовании плацебо и Асакола [12].

Мезавант подтвердил свою эффективность в поддержании ремиссии у пациентов с язвенным колитом в течение года. Так, на фоне однократного приема в день 2,4 г ММХ-месалазина 88,7% пациентов на протяжении 12 месяцев не имели рецидивов заболевания. Кроме того, у 67,8% пациентов сохранялась клинико-эндоскопическая ремиссия с заживлением слизистой [12].

Препарат Мезавант предназначен для лечения ЯК любой протяженности. Назначается перорально во время еды. Для индукции ремиссии рекомендуется доза 2,4–4,8 г (2–4 таблетки) один раз в день. Для поддержания ремиссии используется доза 2,4 г один раз в день.

Заключение

Динамическая оценка некоторых показателей клинического течения, диагностики и лечения ВЗК (ЯК и БК) в Нижегородской области показала следующее.

В 2014–2015 годах по сравнению с 2009–2010-м в течение календарного года за медицинской помощью обратилось почти на 50% больше пациентов (186 против 125), возросло количество острых форм как ЯК (в 1,5 раза), так и БК (в 1,8 раза).

Улучшилась диагностика ВЗК: сократились средние сроки от начала клинических симптомов болезни до установления диагноза БК с 18 до 12 месяцев. Для диагностики остается доступной фиброколоноскопия с биопсией для всех пациентов, шире стали применяться такие современные методы исследования, как капсульная эндоскопия для диагностики тонкокишечной локализации БК, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография для диагностики осложнений болезни.

Реже была выявлена железодефицитная анемия у больных ЯК и БК, тропологическая недостаточность различной степени тяжести регистрировалась почти у половины больных БК.

Наиболее часто в лечении обострения болезни и поддержании ремиссии (по-прежнему) использовались препараты 5-АСК, реже стали применяться системные ГКС, чаще иммуносупрессоры (азатиоприн) и биологическая терапия.

Одним из наиболее перспективных препаратов 5-АА для индукции и поддержания ремиссии ЯК легкой и средней тяжести следует считать месалазин ММХ (Мезавант) для однократного приема.

Список литературы

1. Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М., Медицина, 2008. — С. 3–10.
2. Алексеева О. П., Криштопенко С. В., Миронов Н. Н. Эпидемиологические показатели и особенности диагностики воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области. М-лы восьмой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-эко-

логические проблемы заболеваний органов пищеварения». — Красноярск, 2008. — С. 388–399.

3. Никулина И. В., Златкина А. Р., Белоусова Е. А. и др. Оценка эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1997, 2, С. 67–70.
4. Белоусова Е. А. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в России. Международный Falk Workshop, М., 2006, С. 11.
5. Белоусова Е. А. Заболеваемость, эпидемиологические тенденции и особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника в мире и в России. I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам 21–23 июня 2012. Москва, Россия. Available from: <http://www.rareconf2012.org>.
6. Best W. R., Becktel J. M., Singleton J. W. et al. Development of Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease Study. // Gastroenterology. — 1976. — V. 70. — P. 439–444.
7. Kornbluth A., Sachar D. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology. // Am. J. Gastroenterology. — 2010. — 105. С. 501–523.
8. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: current management. // J. Crohn's and Colitis. — 2012. — 6. — С. 991–1030.
9. Leone S. et al. ECCO-EFCCA Patient Guidelines on Ulcerative Colitis (UC). www.ecco-ibd.eu/2CongressEvents/29.02.2016.
10. Prantera C., Viscido A., Biancone L., et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for ММХ. Inflamm. Bowel Dis. 2005; 11 (5): 421–27.
11. Yen L., Klingman D., Hodgkins P. Improved adherence and persistence with once-daily Lialda® therapy for ulcerative colitis in the United States: retrospective analysis of a multiplan claims database. Annual Meeting of the American College of Gastroenterology, San Antonio, USA; October 2010.
12. Kamm M., Sandborn W., Gassull M., et al. Once-Daily, High Concentration ММХ Mesalazine in Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2007; 132: 66–75.



Изменения уровней вазоактивных веществ в сыворотке крови у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом

В. И. Русин, д.м.н., проф. кафедры хирургических болезней¹
Е. С. Сирчак, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней¹
К. Л. Крч, к.б.н., доцент кафедры фармакологических дисциплин¹
С. М. Чобей, д.м.н., проф. кафедры хирургических болезней¹
Л. Ю. Великоклад, начальник²

¹Медицинский факультет ГВУЗ «Ужгородський національний университет», г. Ужгород, Украина

²«Больница с поликлиникой» ГУ ТМО МВД Украины по Закарпатской области, г. Ужгород, Украина

Change of levels of vasoactive substances in blood serum at patients with liver cirrhosis with ascites and hepatorenal syndrome

Ye. S. Sirchak, V. I. Rusin, H. L. Krch, S. M. Chobej

The Uzhhorod National University, the Hospital with Polyclinic; Uzhhorod, Ukraine



В. И. Русин



Е. С. Сирчак



С. М. Чобей

Резюме

Данная статья посвящена изучению динамики вазоактивных веществ (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, антитромбина III, D-димера, простагландинов I₂ и F_{2α}) в сыворотке крови больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом. Установлено изменение концентрации вазоактивных веществ в сыворотке крови в зависимости от тяжести цирроза печени у больных с асцитом и гепаторенальным синдромом.

Ключевые слова: цирроз печени, асцит, гепаторенальный синдром, вазоактивные вещества.

Summary

This article is devoted to the study of the dynamics of vasoactive substances (endothelin-1, von Willebrand factor, antithrombin III, D-dimer, prostaglandin I₂ and F_{2α}) in the serum of patients with liver cirrhosis with ascites and hepatorenal syndrome. The change in the concentration of vasoactive substances in the serum depends on the severity of liver cirrhosis in patients with ascites and hepatorenal syndrome.

Key words: liver cirrhosis, ascites, hepatorenal syndrome, vasoactive substances.

Актуальность проблемы

После выставления диагноза «цирроз печени» (ЦП) частота возникновения гепаторенального синдрома (ГРС) у данных пациентов с асцитом достигает 20% в течение одного года и 30–40% в течение пяти лет. Патология ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни, высокой летальностью. ГРС развивается у каждого пятого пациента с декомпенсированным ЦП и является одним из главных неблагоприятных прогностических признаков (больные обычно погибают в течение двух недель) [2, 4].

Механизм формирования ГРС сложный и, как и раньше, до конца не изучен. Считается, что центральным звеном в цепи, многофакторной причиной его возникновения является стойкий спазм почечных артериальных сосудов. На начальных этапах

снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, однако в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать артериальное давление на нормальном уровне. Висцеральная вазодилатация приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и гипоперфузии почек, служит пусковым моментом активации симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и ведет к задержке воды [3, 4].

В настоящее время доказано, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и этим модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток. К эндотелиальным факторам

дилатации относятся такие вазоактивные вещества, как простаглицлин I₂ (P_g I₂), оксид азота (NO), аденомедулин, а к факторам констрикции — эндотелин (ЭТ), тромбоксан A₂, фактор фон Виллебранда (ФФВ), простаглицлин (P_g) F_{2α} и другие [1].

В научной литературе нашли лишь единичные сообщения, в которых обсуждается роль отдельных биологически-активных вазоактивных веществ (ВВ) у больных ЦП.

Цель исследования

Изучить изменения показателей ВВ в сыворотке крови у больных ЦП с асцитом и ГРС.

Материалы и методы

Нами обследованы 123 больных ЦП, которые лечились в гастроэнтерологическом и хирургическом отделении № 1 Закарпатской областной

Таблица 1
Показатели функционального состояния эндотелия у больных ЦП

Показатели	Контрольная группа	Больные ЦП	
		I группа (n = 36) ЦП с асцитом	II группа (n = 87) ЦП и ГРС
Диаметр ПА в начале исследования, мм	4,39±0,08	4,04±0,05	3,84±0,07*
Диаметр на 30-й секунде ре-активной гиперемии, мм	5,37±0,08	4,71±0,018	4,41±0,08*
Диаметр на 60-й секунде реактивной гиперемии, мм	4,88±0,12	4,23±0,04*	3,99±0,17*
Скорость кровотока по ПА, см/с	97,4±4,3	80,2±3,6	70,5±2,6*

Примечание: * — различия между показателями контрольной группы и больных ЦП достоверные ($p < 0,05$).

Таблица 2
Лабораторно-инструментальные показатели состояния эндотелия у больных ЦП

Показатели	Контрольная группа	Больные ЦП			
		I группа (n = 36) ЦП с асцитом		II группа (n = 87) ЦП и ГРС	
		Класс В	Класс С	Класс В	Класс С
ЭЗВД, %	13,9±3,1	6,4±4,8*	5,9±2,4*	5,9±2,4*	5,6±1,9*
ЭНВД, %	25,6±4,8	13,8±2,7*	11,8±6,6**	12,3±4,6*	10,7±4,1**
ЭТ-1, фмоль/мл	0,34±0,05	0,86±0,21**	1,08±0,09**	0,96±0,05**	1,23±0,07**
ФфВ, %	86,0±13,2	224,0±50,0**	238,0±27,0**	229,0±22,0**	241,0±29,0**
АТ III, %	92,5±11,0	72,4±4,6	57,2±5,7*	69,3±5,1	54,3±10,3*
D-димер, нг/мл	0,32±0,02	2,45±0,14**	3,67±0,12**	2,76±0,31**	3,77±0,08**
PgI ₂ , пг/мл	47,0±7,2	90,0±11,5*	49,6±1,8	54,5±9,1	21,2±1,6*
PgF _{2a} , пг/мл	81,1±7,6	192,2±7,5*	236,4±22,0**	199,7±4,8*	248,5±15,2**

Примечание: различия между показателями контрольной группы и больных ЦП достоверные: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

клинической больницы имени Андрея Новака (г. Ужгород, Украина). Все исследования были проведены с согласия пациентов, а методика их проведения отвечала Хельсинской декларации 1975-го и ее пересмотра 1983 года.

Больные были возрастом от 26 до 68 лет, средний возраст составлял $39,7 \pm 5,3$ года. Мужчин было 69 (56,1%), женщин — 54 (43,9%). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 26 до 62 лет, средний возраст составлял $41,3 \pm 2,1$ года. Мужчин было 16 (53,3%), женщин 14 (46,7%).

Диагноз ЦП выставляли с учетом жалоб, анамнеза, лабораторных (биохимический анализ крови, определение маркеров вирусов гепатитов В, С) и инструментальных (УЗ-обследование органов брюшной полости, фиброзофагогастродуоденоскопия, радиоизотопное и ангиографическое обследования) методов исследования. Для определения степени поражения печени всем боль-

ным проводили C^{13} -метацетиновый дыхательный тест (C^{13} -МДТ), а также использовали специально разработанные тесты, а именно: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI, PGA.

Тяжесть ЦП оценивали по классификации Child-Turcotte в модификации Pugh (1973), учитывая уровень билирубина, альбумина, протромбинового индекса и наличие или отсутствие асцита и печеночной энцефалопатии.

ГРС больным ЦП выставляли согласно диагностическим критериям V. Argoyo и др. (1996) в модификации L. Dagner, K. Moore (2001), а именно: уменьшение клубочковой фильтрации, повышение уровня сывороточного креатинина, наличие рефрактерного асцита, протеинурии.

Больных ЦП распределили на две группы в зависимости от наличия асцита или ГРС. В I группу вошли 36 больных ЦП с асцитом, во II группу — 87 больных ЦП с ГРС.

Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) у больных ЦП изучали по методу D. Celermajer с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА) с помощью УЗ-дуплексного сканирования ПА на аппарате HDI-1500 (США) с использованием импульсно-волнового доплеровского датчика (2,5 и 5–10 МГц). При этом также проводили определение эндотелий-независимой (ЭНВД) и эндотелий-зависимой (ЭЗВД) вазодилатации.

С помощью хромогенного анализа на аппаратах Sysmex 500 и 560 (Япония), используя реактивы фирмы Siemens, проводили определение уровня антитромбина (АТ) III, D-димера, ФфВ, аммиака. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа проводили определение показателей ЭТ-1 с использованием тест-систем фирмы Biomedica (Австрия), а также 6-кето-простагландина F1 α (простаглицлин крови PgI₂) и PgF_{2a}, используя тест-системы Enzo Life Sciences фирмы BCM Diagnostics (США).

Анализ и обработка полученных результатов обследования больных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica (StatSoft Inc., США).

Результаты обследования и их обсуждение

После проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования больных ЦП распределили по классам тяжести заболевания по классификации Child-Pugh. Все больные были отнесены к классам В (стадия субкомпенсации) и С (стадия декомпенсации) по Child-Pugh, а именно: в класс В по Child-Pugh вошли 24 (66,7%) больных I группы и 32 (36,8%) больных II группы, в класс С вошли 12 (33,3%) больных I группы и 55 (63,2%) больных II группы.

При доплерографическом обследовании у больных ЦП обнаружили достоверное уменьшение диаметра ПА по сравнению с контрольной группой: у больных I группы уменьшение до $4,04 \pm 0,05$ мм, у больных II — до $3,84 \pm 0,07$ мм ($p < 0,05$) при $4,39 \pm 0,08$ мм у контрольной группы. На 60-й секунде исследования прослеживалась аналогичная тенденция, то есть максимальные по-

казатели у больных I группы класса В ($4,23 \pm 0,04$ мм) и минимальные у больных II группы класса С ($3,99 \pm 0,17$ мм) при норме $4,88 \pm 0,12$ мм у контрольной группы ($p < 0,05$). Скорость кровотока по ПА в I группе больных ЦП в целом на $13,7 \pm 2,7$ см в секунду превышала такие показатели у больных II группы (табл. 1).

Максимальные показатели ЭЗВД наблюдали у больных ЦП I группы класса В ($6,4 \pm 4,8\%$; $p < 0,05$), а наименьший показатель ЭЗВД регистрировали у больных ЦП II группы класса С ($5,6 \pm 1,9\%$; $p < 0,05$) при норме ($13,9 \pm 3,1\%$) у контрольной группы. У больных I группы класса С и у больных II группы класса В показатель ЭЗВД составлял $5,9 \pm 2,4\%$. При анализе ЭНВД получили такие же результаты, как и при определении ЭЗВД, то есть наличие максимальных показателей у больных I группы класса В ($13,8 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$) и минимальные значения у больных II группы класса С ($10,7 \pm 4,1\%$; $p < 0,01$) при норме ($25,6 \pm 4,8\%$) у контрольной группы. При этом у больных I группы класса С показатель ЭНВД составлял $11,8 \pm 6,6\%$, а у больных II группы класса С — $12,3 \pm 4,6\%$ (табл. 2).

Анализируя лабораторные показатели ЭД в зависимости от классов тяжести ЦП по Child-Pugh, получили идентичные результаты как и при проведении определения ЭЗВД и ЭНВД по методике D. Selermajer, то есть у больных ЦП I группы класса В наблюдали наименее выраженные изменения уровней ЭТ-1 (его повышение до $0,86 \pm 0,21$ фмоль/мл при норме $0,34 \pm 0,05$ фмоль/мл; $p < 0,01$), ФфВ (повышение до $224,0 \pm 50,0\%$ при норме $86,0 \pm 13,2\%$; $p < 0,01$), АТ III (снижение до $72,4 \pm 4,6\%$ при норме $92,5 \pm 11,0\%$) и D-димера (повышение до $2,45 \pm 0,14$ нг/мл при норме $0,32 \pm 0,02$ нг/мл; $p < 0,01$), а максимальные отклонения от нормы в этих показателях регистрировали в стадии декомпенсации ЦП у больных II группы. При этом у больных II группы класса С уровень ЭТ-1 составлял $1,23 \pm 0,07$ фмоль/мл ($p < 0,01$), а класса В — $0,96 \pm 0,05$ фмоль/мл ($p < 0,01$); уровень ФфВ у больных II группы класса С составлял $241,0 \pm 29,0\%$ ($p < 0,01$), а класса В — $229,0 \pm 22,0\%$ ($p < 0,01$); показатель АТ III у больных

класса В был снижен до $54,3 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$), у больных класса В — только до $69,3 \pm 5,1\%$ ($p < 0,05$); показатель D-димера у больных класса В был повышенный до $3,77 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,01$), а у больных класса В до $2,76 \pm 0,31$ нг/мл ($p < 0,01$). У больных ЦП I группы с асцитом при классе С уровень ЭТ-1 составлял $1,08 \pm 0,09$ фмоль/мл ($p < 0,01$), ФфВ — $238,0 \pm 27,0\%$ ($p < 0,01$), АТ III — $57,2 \pm 5,7\%$, D-димера — $3,67 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,01$).

Повышение концентрации вазоактивных веществ в сыворотке крови возникает вследствие нарушения их дезактивации в цирротически измененной печени. Более выраженное поражение печени характеризуется более высокими показателями ЭТ-1, ФфВ.

При анализе изменений в показателях $PgF_{2\alpha}$ у больных ЦП можно проследить стадийность нарушений в зависимости от прогрессирования поражения печени. У больных ЦП I группы класса В регистрировали минимальные показатели $PgF_{2\alpha}$ ($192,2 \pm 7,5$ пг/мл; $p < 0,05$), максимальные значения $PgF_{2\alpha}$ наблюдали у больных ЦП в стадии декомпенсации (класс С) у больных II ($248,5 \pm 15,2$ пг/мл; $p < 0,01$) и I ($236,4 \pm 22,0$ пг/мл; $p < 0,01$) групп. У больных II группы при классе В уровень $PgF_{2\alpha}$ составлял $199,7 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,05$) при норме $81,1 \pm 7,6$ пг/мл у контрольной группы.

При анализе динамики уровней простациклина у больных ЦП I группы (с асцитом) и II группы (с ГРС) получили совсем другие результаты. У больных I группы класса В уровень простациклина почти в два раза превышал таковые показатели в контрольной группе ($90,0 \pm 11,5$ пг/мл и $47,0 \pm 7,2$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$). При этом для С-класса I группы характерно было уменьшение этого показателя до нормального уровня ($49,6 \pm 18,1$ пг/мл).

У больных II группы (с ГРС) уже в начале исследования наблюдалось уменьшение PgI_2 по сравнению с показателями пациентов I группы класса В: для больных ЦП класса В с ГРС показатели простациклина крови составляли $54,5 \pm 9,1$ пг/мл. У больных ЦП класса С с ГРС наблюдали значительное уменьшение уровня простациклина (до $21,2 \pm 1,6$ пг/мл; $p < 0,05$).

В то же время при статистическом анализе уровень PgI_2 коррелировал с классом В по массе функционирующих гепатоцитов (МФГ) с результатами C^{13} -МДТ у больных I и II групп ($r = 0,42$; $p < 0,05$ и $r = 0,71$; $p < 0,02$ соответственно), а также коррелировал с классом С по МФГ с результатами C^{13} -МДТ ($r = 0,55$; $p < 0,05$) у I группы и отрицательно коррелировал с классом С по МФГ с результатами C^{13} -МДТ ($r = -0,83$; $p < 0,01$) у больных II группы.

Следовательно, определение уровня простациклина у больных ЦП на ранних стадиях возникновения асцитического синдрома может служить преддиктором формирования рефрактерного асцита и указывать на развитие ГРС. Кроме того, изменение в показателях биологически активных веществ с сосудосуживающим и вазодилатирующими свойствами подтверждает факт поражения сосудистого эндотелия у больных ЦП. Постепенное повышение или понижение уровней ЭТ-1, ФфВ, АТ III, D-димера, $PgF_{2\alpha}$ и PgI_2 может свидетельствовать о прогрессирующем характере ЭД у больных ЦП и может применяться для прогнозирования возникновения асцита и особенно формирования ГРС.

Выводы

У больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом наблюдается нарушение концентрации вазоактивных веществ в сыворотке крови, а именно эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, антитромбина III, D-димера, простагландина $F_{2\alpha}$ и простациклина.

У больных циррозом печени с асцитом динамика уровня простациклина в сыворотке крови является эффективным маркером формирования гепаторенального синдрома.

Список литературы

1. Булатова И. А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С. Москва, 2009. — С. 42–46.
2. Конькова М. В. Допплерографічні предиктори гепаторенального синдрому. Донецк, 2009. — С. 23–25.
3. Русин В. І., Авдєєв В. В., Румянцев К. Є., Сірчак Є. С., Малаєр Н. М. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності. Ужгород, 2011. — С. 360.
4. Фадеенко Г. Д. Гепаторенальный синдром. Харьков, 2009. — С. 21.



Пищеварительная система при антипсихотической терапии (обзор литературы)

Часть II. Нейролептический панкреатит (эпидемиологический аспект)

В. П. Волков, К. М. Н.

Тверской центр судебных экспертиз, г. Тверь

Digestive system during antipsychotic therapy (literature review) Part II. Neuroleptic pancreatitis (epidemiological aspect)

V. P. Volkov

Tver Center for Legal Expertise, Tver, Russia

Резюме

Антипсихотические препараты, широко используемые в медицинской практике, обладают обширным спектром негативных побочных эффектов, в том числе действующих на органы системы пищеварения. Во второй части предлагаемого обзора рассмотрена эпидемиология панкреатита, ассоциированного с приемом антипсихотиков.

Ключевые слова: антипсихотические препараты, побочное действие, панкреатит, эпидемиология.

Summary

The antipsychotic preparations which are widely used in medical practice possess an extensive range of the negative side effects including operating on organs of the system of digestion. In the second part of the offered review the epidemiology of the pancreatitis associated with reception of antipsychotics is considered.

Key words: antipsychotic preparations, side effect, pancreatitis, epidemiology.

Среди широкого спектра полиорганных негативных побочных действия антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) одно из ведущих мест занимает их влияние на поджелудочную железу (ПЖ). Оно распространяется на оба составляющих компонента ПЖ: экзокринную паренхиму и островки Лангерганса, как известно, отвечающие за эндокринную функцию органа, связанную главным образом с поддержанием гомеостаза глюкозы в организме.

Нередко обе стороны повреждающего действия АП бывают тесно взаимосвязаны, но есть также много примеров изолированного развития ятрогенной патологии указанных структур ПЖ.

Освещение последствий влияния АП на эндокринную функцию ПЖ выходит за рамки проблем гастроэнтерологии и требует отдельного анализа. В данном обзоре, основанном на данных зарубежной литературы (в отечественной подобного рода публикации отсутствуют), рассмотрены вопросы, связанные с воздействием АП на экзокринную паренхиму ПЖ, относящуюся к системе органов пищеварения. Оно реализуется лишь в один вид патологии — нейролеп-

тический панкреатит (НПТ), который в подавляющем большинстве случаев носит острый характер.

Острый панкреатит (ПТ) — тяжелое заболевание с высокой заболеваемостью и смертностью [4]. Причиной ПТ могут быть холелитиаз и (или) алкоголизм [4, 18, 33], что отмечено в 75 % наблюдений ПТ [4, 18]. Кроме того, описаны ПТ бактериальный, вирусный, послеоперационный, посттравматический, гиперкальциемический, аутоиммунный, метаболический, генетически обусловленный, а также лекарственный [4, 10, 18, 23, 26, 27, 30, 33, 57, 60, 61, 73, 74].

Факт существования последнего не вызывает сомнения, это подтверждено работами многих специалистов [14, 18, 26, 27, 30, 33, 44, 60, 73]. Хотя лекарственно обусловленный ПТ составляет, по данным разных авторов, лишь 0,1–5 % всех случаев острого ПТ [4, 14, 27, 30, 44], смертность при нем достигает 30 % [30, 44].

Установлено, что более 500 препаратов могут явиться причиной этой патологии [27]. Среди них не последнее место занимают и АП [8, 12, 21, 25, 32, 34, 38, 49, 60, 69, 71, 76]. Поэтому одним из видов лекарственного ПТ является интересующий нас НПТ.

Вескими аргументами в пользу ятрогенной этиологии НПТ служат стихание клинической симптоматики и нормализация биохимических показателей крови после отмены триггерного АП [8, 11, 16, 22, 24, 28, 40, 43, 44, 60, 64, 68, 77], а также рецидивы заболевания после возобновления антипсихотической терапии (АПТ) [12, 24, 32, 45, 65, 66]. При этом, как правило, отсутствуют другие этиологические факторы развития ПТ. Вместе с тем А. Gupta с соавт. (2014) [1] считают повторное назначение предполагаемого триггерного препарата с целью подтверждения его этиологической роли неэтичным.

Более того, ожирение, дислипидемия и сахарный диабет второго типа (СД2), значительно повышающие риск развития острого ПТ [57, 61], также в высокой степени обусловлены приемом АП, особенно второго поколения (АП2), так называемых атипичных [21, 52–54, 56, 69, 78].

Однако масштабных эпидемиологических исследований о связи ПТ с приемом АП мало [8, 13, 58]. Большинство публикаций, посвященных разбираемой проблеме, основаны на отдельных наблюдениях

или небольших сериях случаев НПТ, чего, по мнению R. Vodén с соавт. (2012) [8], явно недостаточно.

Указанные авторы провели солидное популяционное исследование [8] соотношения приема антидопаминергических препаратов (в число которых входят и АП) и острого ПТ и не обнаружили повышенного риска развития заболевания, если учесть поправки на влияние общеизвестных факторов риска ПТ, таких как злоупотребление алкоголем (плюс действие средств для лечения алкоголизма), холелитиаз, а также ожирение и СД2.

Вместе с тем шведские ученые установили, что риск развития НПТ повышен при приеме фенотиазинов [13]. Другая работа датских специалистов, выполненная методом «случай – контроль» [67], позволила сделать вывод о максимальном увеличении степени риска НПТ при использовании низкопотентных АП первого поколения (АП1), так называемых типичных или классических, но не АП2.

Напротив, в обширном обзоре, основанном на данных американского Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), а также публикаций в период с января 1981-го по февраль 2002 года, E. A. Koller с соавт. (2003) [58] сообщают о 192 случаях НПТ, развившегося в ходе лечения такими АП, как клозапин, оланзапин, рисперидон (АП2) и галоперидол (АП1). Частота заболевания составила соответственно 40, 33, 16 и 12%. Авторы считают, что АП2 значительно чаще бывают причиной ПТ, чем их предшественники (АП1), в частности, галоперидол.

Однако подавляющее большинство авторов разделяют и считают вполне обоснованным мнение, согласно которому АП, особенно АП2, являются в настоящее время главной причиной развития ПТ у пациентов, получающих АПТ [12, 25, 32, 34, 38, 49, 60, 64, 71, 76]. При этом серьезноеотягающее значение имеет полипрагмазия, заметно повышающая риск возникновения заболевания [16, 31].

Срок от начала приема АП до манифестации клиники острого НПТ, как правило, в пределах шести месяцев [8, 11, 22, 24, 36, 39, 58, 60, 64, 68, 74, 77]. Однако в ряде случаев он пре-

вышает один год [16, 45, 60, 63, 74], полтора года [25, 38, 55, 60, 74] и даже достигает пяти лет [1]. Описаны также наблюдения НПТ, появившегося через несколько дней (менее недели) после приема АП [25, 62].

Как известно, класс АП, в особенности АП2, не является однородным, и все изученные лекарственные средства весьма различны по ряду свойств [9, 24, 70]. Это еще раз убедительно показал мета-анализ сравнительной эффективности и безопасности АП1 и АП2, проведенный S. Leucht с соавт. (2009) [70]. Поэтому имеет определенный смысл остановиться на более подробной характеристике каузальной связи некоторых конкретных АП с развитием НПТ, используя доступные сведения из соответствующей литературы.

Уже отмечалось, что имеющиеся в литературе данные относительно роли того или иного АП в генезе НПТ представлены в основном описаниями отдельных наблюдений или небольших серий случаев заболевания. Начнем с рассмотрения участия АП1 в генезе НПТ.

О подобной возможности свидетельствуют уже упоминавшиеся исследования скандинавских специалистов [13, 67], причем в работе из Дании [67] фигурирует главным образом левомепромазин.

Есть упоминания о развитии НПТ при лечении хлорпромазином (аминазином) в сочетании с вальпроатом натрия и галоперидолом [47], а также флуфеназином (модитеном) в комбинации с пароксетином, галоперидолом и оланзапином [31]. Эти наблюдения демонстрируют к тому же опасность полипрагмазии, усиливающей риск различных побочных эффектов, в частности, острого НПТ [31]. Это подтверждают и данные E. A. Koller с соавт. (2003) [58], где полипрагмазия отмечена у 15 из 192 пациентов (7,8%), у которых наблюдался НПТ.

Относительно более обширная информация имеется в отношении галоперидола, которая содержится в нескольких публикациях [31, 47, 58]. Наиболее подробные сведения приводятся все в том же обзоре по материалам FDA [58], по данным которого,

галоперидол (в отличие от других АП) вызывал развитие острого НПТ, как правило, среди женщин старшего возраста.

Больше информации имеется относительно АП2, так как именно эти психотропные средства чаще всего являются причиной НПТ в связи с их преимущественным дисметаболическим побочным действием [5, 52, 78]. Однако частота развития заболевания различна для каждого лекарственного средства.

Оланзапин

Складывается впечатление, что оланзапин чаще других АП2 фигурирует в качестве триггерного агента, вызывающего развитие НПТ. Так, по данным E. A. Koller с соавт. (2003) [58], к 2002 году из 192 случаев НПТ выявлены 62 ассоциированных с приемом этого средства, из них четыре у детей. Более того, еще у семи пациентов заболевание развилось в результате полипрагмазии, когда вместе с оланзапином назначались такие препараты, как клозапин, рисперидон и галоперидол. При этом 63% больных получали оланзапин в пределах шести месяцев до начала приступа НПТ.

По данным британского Агентства по контролю за оборотом лекарств и медицинских товаров (MHRA) 2011 года [7], установлены 26 случаев ПТ, обусловленного побочным действием оланзапина; один из них со смертельным исходом.

Обе приведенные публикации включают большинство сведений о разбираемой патологии. Кроме того, удалось обнаружить отдельные наблюдения, опубликованные в последние 15 лет. Например, D. E. Doucette с соавт. (2000) [25] описали, как считают авторы, первый случай оланзапин-зависимого ПТ и указывают, что с 1966 года им не удалось найти в литературе прецедента. E. Monasterio с соавт. (2012) [55] нашли за период с 2000-го по 2012 год 11 опубликованных сообщений. T. S. Kerr с соавт. (2007) [60] приводят три собственных наблюдения, Z. Vucicevic (2007) [31] — одно. Описания еще трех случаев относятся к 2014–2015 годам [1, 2, 28].

Таким образом, как удалось установить, в общей сложности опубликованы несколько более 100 случаев НПТ, так или иначе развившегося при участии оланзапина [1, 2, 7, 15, 16, 25, 28, 31, 38, 43, 55, 58, 60, 68]. По-видимому, следует согласиться с мнением А. Gupta с соавт. (2014) [1], что оланзапин является все же редкой причиной ПТ, если учесть очень широкое применение его в медицинской практике [6, 37, 50]. Вместе с тем смертность при оланзапиновом ПТ составляет от 3,8 [7] до 9,1% [55].

В пяти из 20 собранных нами случаев заболевание осложнилось симптомами СД2 [28, 31, 55, 63, 74], из них у двоих пациентов выявлен кетоацидоз [63, 74]. Полипрагмазия отмечена в четырех наблюдениях [16, 25, 60].

Клозапин

Удалось найти 15 публикаций о чуть более 80 наблюдениях НПТ при приеме клозапина [3, 12, 19, 20, 24, 32, 34, 42, 49, 51, 58, 65, 66, 72, 75].

По данным Е. А. Koller с соавт. (2003) [58], ПТ, ассоциированный с монотерапией клозапином, отмечен в 72 случаях из 192, в том числе у ребенка десяти лет. К тому же еще десять пациентов получали комбинации клозапина с другими АП. У 63% больных НПТ развился в течение шести месяцев с начала приема клозапина.

Есть несколько сообщений о бессимптомном течении клозапинового ПТ, обнаруженного случайно при биохимическом исследовании крови [12, 24, 72]. Манифестные формы иногда сопровождаются эозинофилией в периферической крови [32, 65, 66], что, по-видимому, может служить признаком иммунной природы ПТ. Нередко наблюдается гипергликемия [24]. Иногда после возобновления лечения заболевание принимает рецидивирующий характер [65].

Рisperидон

Этот АП2 фигурирует в качестве причины НПТ в небольшом числе сообщений [22, 35, 39, 40, 45, 58, 59]. При этом описаны всего примерно 37 случаев заболевания. Конкретная информация о них в доступных источниках весьма скудная. Так, в одном

наблюдении у подростка с синдромом Аспергера рisperидон назначался вместе с циталопрамом [40], в другом у женщины 69 лет, страдающей желчно-каменной болезнью, отмечены два эпизода острого ПТ после приема рisperидона [45]. Можно также отметить случай злокачественного нейролептического синдрома, протекавшего с гиперамилаземией и гиперлипидемией, но без упоминания о ПТ [35].

Кветиапин

В литературе нашлись всего девять опубликованных случаев ПТ, ассоциированного с лечением кветиапином [4, 17, 36, 41, 48, 62, 64], четыре из которых относятся к 2014 году. В двух случаях наступил летальный исход [48, 62]. У одной пациентки 30 лет с шизофренией, принимавшей кветиапин в течение семи месяцев, одновременно применялся zipразидон [64]. У нее же, а также еще у одного пациента 27 лет [48] НПТ осложнился развитием признаков СД2 и кетоацидозом.

Zipразидон и аripипразол крайне редко упоминаются в качестве причины ПТ. Удалось найти лишь три сообщения о первом [60, 64, 77] и два о втором [11, 46] АП.

Zipразидон дважды применялся совместно с другими АП2 — кветиапином [64] и оланзапином [60]. В одном случае [77] ПТ, ассоциированный с приемом zipразидона, сопровождался гипергликемией, рабдомиолизом, лихорадкой и артериальной гипертензией, что позволяет думать о наличии злокачественного нейролептического синдрома [64].

В одном из сообщений [46] при использовании аripипразола у пациентки 44 лет по поводу биполярного расстройства эпизод острого НПТ развился через два месяца от начала АПТ и характеризовался типичными клиническими проявлениями и биохимическими сдвигами. В последующем в связи с непрекращающимся приемом аripипразола и даже после замены его рisperидоном заболевание персистировало и приобрело затяжное рецидивирующее течение. Лишь после отмены всех АП соматическое состояние больной постепенно нормализовалось.

Интересно отметить, что в прошлом больная злоупотребляла алкоголем, но к моменту заболевания длительность ремиссии достигла шести лет.

В другом случае при приеме аripипразола наблюдалось латентное течение ПТ, проявляющееся лишь повышением уровня амилазы и липазы в сыворотке крови [11]. Кстати, описание обусловленной употреблением аripипразола гиперлипидемии в сочетании с выраженной гипергликемией и кетоацидозом, но без упоминания о ПТ, приведено также в публикации S. Reddymasu с соавт. (2006) [29].

Таково в общих чертах состояние вопроса о развитии ПТ, ассоциированного с приемом АП. Представленная информация касается в основном эпидемиологических аспектов проблемы и является, естественно, далеко не исчерпывающей, но вполне достаточной для получения определенного представления об основных узловых моментах разбираемой темы.

Хотелось бы надеяться, что изложенные сведения окажутся полезными для минимизации риска развития НПТ.

Список литературы

1. Acute necrotizing pancreatitis following olanzapine therapy / A. Gupta, U. C. Ghoshal, S. Mohindra [et al.] // *Trop. Gastroenterol.*— 2014.— V. 35, N. 2.— P. 132–134.
2. Acute necrotizing pancreatitis following olanzapine treatment and 759C/T polymorphism of HTR2C gene: a case report / E. Rizos, K. Tournikioti, E. Alevyzakis [et al.] // *In Vivo.*— 2015.— V. 29, N. 5.— P. 529–531.
3. Acute pancreatitis in association with clozapine / F. Fullerton, M. McPhillips, K. Edelman [et al.] // *New Trends Exp. Clin. Psychiatry.*— 1994.— V. 10.— P. 149–151.
4. Aggravation of hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in a bipolar patient treated with quetiapine // L. S. Liou, Y. J. Hung, C. H. Hsieh [et al.] // *Yonsei Med. J.*— 2014.— V. 55, N. 3.— P. 831–833. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.831.
5. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes // *Diabetes Care.*— 2004.— V. 27, N. 2.— P. 596–601.
6. An audit of first prescription of new patients attending a psychiatry walk-in clinic in north India / S. Grover, V. Kumar, A. Avasthi [et al.] // *Indian J. Pharmacol.*— 2012.— V. 44, N. 3.— P. 319–325. doi: 10.4103/0253-7613.96302.
7. Anon (2011) United Kingdom MHRA olanzapine drug analysis prints. [Электронный ресурс].— URL: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm> AccessA (дата обращения: 22.12.2015).
8. Antidopaminergic drugs and acute pancreatitis: a population-based study / R. Bodén, S. T. Bexelius, F. Mattsson [et al.] // *BMJ Open.*— 2012.— V. 2, N. 3. pii: e000914. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000914.

9. Antipsychotics-associated serious adverse events in children: an analysis of the FAERS database / G. Kimura, K. Kadoyama, J.B. Brown [et al.] // *Int. J. Med. Sci.*—2015.—V. 12, N. 2.—P. 135–140. doi: 10.7150/ijms.10453.
10. Appelros S., Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. // *Br. J. Surg.*—1999.—V. 86, N. 4.—P. 465–470.
11. Asymptomatic hyperamylasemia and hyperlipasemia associated with aripiprazole / L. Lattanzi, F. Casamassima, M. Brunetto [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2009.—V. 29, N. 5.—P. 504–506. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181b3b379.
12. Asymptomatic pancreatitis associated with clozapine / N. Bergermann, C. Ehrig, K. Diebold [et al.] // *Pharmacopsychiatry.*—1999.—V. 32, N. 2.—P. 78–80.
13. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis / K.B. Blomgren, A. Sundström, G. Steineck [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*—2002.—V. 58, N. 4.—P. 275–283.
14. Balani A.R., Grendell J.H. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention // *Drug Saf.*—2008.—V. 31, N. 10.—P. 823–837.
15. Belli H., Seribas Y., Bayik Y. Olanzapine-induced diabetes due to pancreatitis // *Indian J. Gastroenterol.*—2005.—V. 24, N. 6.—P. 273.
16. Bracamonte J.D., Underhill M., Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine // *Am. J. Health Syst. Pharm.*—2010.—V. 67, N. 3.—P. 214–216. doi: 10.2146/ajhp080519.
17. Chang T.G., Chiu N.Y., Hsu W.Y. Acute pancreatitis associated with quetiapine use in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2014.—V. 34, N. 3.—P. 382–383. doi: 10.1097/JCP.0000000000000047.
18. Cappell M.S. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy // *Med. Clin. North Am.*—2008.—V. 92, N. 4.—P. 889–923. doi: 10.1016/j.mcna.2008.04.013.
19. Case report: acute pancreatitis induced by clozapine / J.M. Bayard, O.S. Descamps, S. Evrard [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.*—2005.—V. 68, N. 1.—P. 92–94.
20. Cerulli T.R. Clozapine-associated pancreatitis // *Harv. Rev. Psychiatry.*—1999.—V. 7, N. 1.—P. 61–63.
21. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement / G. Boehm, J.A. Racoosin, T.P. Laughren [et al.] // *Diabetes Care.*—2004.—V. 27, N. 8.—P. 2088–2089.
22. Cordeiro Q. Jr., Elakis H. Pancreatitis and cholestatic hepatitis induced by risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2001.—V. 21, N. 5.—P. 529–530.
23. Determinants of ICU mortality in necrotizing pancreatitis: the influence of *Staphylococcus epidermidis* / T.I. Ala-Kokko, N. Tieranta, J. Laurila [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.*—2001.—V. 45, N. 7.—P. 853–857.
24. Development of asymptomatic pancreatitis with paradoxically high serum clozapine levels in a patient with schizophrenia and the CYP1A2*1F/1F genotype / G. Sani, G.D. Kotzalis, A. Simonetti [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2010.—V. 30, N. 6.—P. 737–739. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181faa7e3.
25. Doucette D.E., Grenier J.P., Robertson P.S. Olanzapine-induced acute pancreatitis. — *Ann. Pharmacother.*—2000.—V. 34, N. 10.—P. 1128–1131.
26. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review / Badalov N., Baradaran R., Iswara K. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*—2007.—V. 5, N. 6.—P. 648–661.
27. Drug induced pancreatitis / C. J. Nitsche, N. Jamieson, M.M. Lerch [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*—2010.—V. 24, N. 2.—P. 143–155. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.002.
28. Emphysematous pancreatitis predisposed by olanzapine / S. Samanta, S. Samanta, K. Banik [et al.] // *Indian J. Anaesth.*—2014.—V. 58, N. 3.—P. 323–326. doi: 10.4103/0019-5049.135049.
29. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole / S. Reddymasu, E. Bahta, S. Levine [et al.] // *JOP.*—2006.—V. 7, N. 3.—P. 303–305.
30. Eltoohy A., Pearson N.L. Drug-induced pancreatitis // *Can. Pharm. J.*—2006.—V. 139.—P. 58–60.
31. Fatal hyponatremia and other metabolic disturbances associated with psychotropic drug polypharmacy / Z. Vucicevic, V. Degoricija, Z. Alfirevic [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*—2007.—V. 45, N. 5.—P. 289–292.
32. Frankenburger F.R., Kando J. Eosinophilia, clozapine and pancreatitis // *Lancet.*—1992.—V. 340, N. 8813.—P. 251.
33. Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis // *Lancet.*—2008.—V. 371N. 9607.—P. 143–152. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5.
34. Gaffo E.M., Castronuovo A.P., Uribe Roca M.C. Clozapine and pancreatitis // *Clin. Neuropharmacol.*—1998.—V. 21.—P. 203.
35. Ghio L., Fornaro G., Rossi P. Risperidone-induced hyperamylasemia, hyperlipasemia, and neuroleptic malignant syndrome: a case report // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2009.—V. 29, N. 4.—P. 391–392.
36. Gropper D., Jackson C.W. Pancreatitis associated with quetiapine use // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2004.—V. 24, N. 3.—P. 343–345.
37. Grover S., Avasthi A. Anti-psychotic prescription pattern: a preliminary survey of psychiatrists in India // *Indian J. Psychiatry.*—2010.—V. 52, N. 3.—P. 257–259. doi: 10.4103/0019-5545.70982.
38. Hagger R., Brown C., Hurley P. Olanzapine and pancreatitis // *Br. J. Psychiatry.*—2000.—V. 177.—P. 567. doi:10.1192/bjp.177.6.567.
39. Hanft A., Bourgeois J. Risperidone and pancreatitis // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.*—2004.—V. 43, N. 12.—P. 1458–1459.
40. Holtmann M., Härtling F., Poustka F. Risperidone-induced acute pancreatitis // *J. Psychiatr. Intensiv. Care.*—2006.—V. 2, N. 1.—P. 39–41. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S1742646406000264.
41. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in psychiatric patients: a case report and review of literature / Y. Alastal, S. Hasan, M.A. Chowdhury [et al.] // *Am. J. Ther.*—2014. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 1 Jul 2014.—URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987947 [дата обращения: 19.12.2015].
42. Jubert P., Fernández R., Ruiz A. Clozapine-related pancreatitis // *Ann. Intern. Med.*—1994.—V. 121, N. 9.—P. 722–723.
43. Kahn D., Bourgeois J.A. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient taking olanzapine // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2007.—V. 27, N. 4.—P. 397–400.
44. Kaufman M.B. Drug-induced pancreatitis: a potentially serious and underreported problem // *P T.*—2013.—V. 38, N. 6.—P. 349–351.
45. Kawabe K., Ueno S. A case of acute pancreatitis associated with risperidone treatment // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*—2014.—V. 12, N. 1.—P. 67–68. doi: 10.9758/cpn.2014.12.1.67.
46. Kiraly B., Gunning K. A case of pancreatitis associated with aripiprazole in the absence of hyperglycemia // *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry.*—2008.—V. 10, N. 6.—P. 484–485.
47. Laghate V.D., Gupta S.B. Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis in non-diabetic person while on treatment with sodium valproate, chlorpromazine and haloperidol // *J. Assoc. Physicians India.*—2004.—V. 52.—P. 257–258.
48. Madsen KR. Fatal hypertriglyceridaemia, acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis possibly induced by quetiapine // *BMJ Case Rep.*—2014.—V. 2014. pii: bcr2013202039. doi: 10.1136/bcr-2013-202039.
49. Martin A. Acute pancreatitis associated with clozapine use // *Am. J. Psychiatry.*—1992.—V. 149, N. 5.—P. 714.
50. Medicines and Health Care. Oslo, Norway: Norwegian Association of Pharmaceutical Manufacturers, 2004.—P. 86.
51. Meltzer H.Y. Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects and optimal utilization // *J. Clin. Psychiatry.*—1994.—V. 12.—P. 38–42.
52. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a Community Mental Health Centre / I. Tarricone, M. Casoria, B.F. Gozzi [et al.] // *BMC Psychiatry.*—2006.—V. 6.—P. 11.
53. Meyer J.M. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year // *J. Clin. Psychiatry.*—2002.—V. 63, N. 5.—P. 425–433.
54. Meyer J.M. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2001.—V. 21, N. 4.—P. 369–374.
55. Monasterio E., Bhalla R., McKean A. Olanzapine-induced acute pancreatitis and new diabetes mellitus // *O. J. Psychiatry.*—2012.—V. 2.—P. 110–112.
56. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment / L.E. Goldstein, J. Sporn, S. Brown [et al.] // *Psychosomatics.*—1999.—V. 40, N. 5.—P. 438–443.
57. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis / K.B. Blomgren, A. Sundström, G. Steineck [et al.] // *Diabetes Care.*—2002.—V. 25, N. 2.—P. 298–302.
58. Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug Administration's MedWatch surveillance system and published reports / E.A. Koller, J.T. Cross, P.M. Doraiswamy [et al.] // *Pharmacotherapy.*—2003.—V. 23, N. 9.—P. 1123–1130. doi:10.1592/phco.23.10.1123.32759.
59. Pancreatitis associated with risperidone treatment? / I. Berent, J. Carabeth, M.M. Cordero [et al.] // *Am. J. Psychiatry.*—1997.—V. 154, N. 1.—P. 130–131.
60. Pancreatitis following Olanzapine Therapy: A Report of Three Cases / T. A. Kerr, S. Jonnalagadda, C. Prakash [et al.] // *Case Rep. Gastroenterol.*—2007.—V. 1, N. 1.—P. 15–20. doi: 10.1159/000104222.
61. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes / C. J. Girman, T. D. Kou, B. Cai [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.*—2010.—V. 12, N. 9.—P. 766–771. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x.
62. Quetiapine-associated Pancreatitis in a geriatric critical care patient with delirium / E. Potofidis, C. Mandros, D. Karakitsos [et al.] // *Case Rep. Psychiatry.*—2012.—V. 2012.—Art. ID625954. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 22 Mar. 2012.—URL: http://dx.doi.org/10.1155/2012/625954. doi: 10.1155/2012/625954.
63. Ragucci K.R., Wells B.J. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis // *Ann. Pharmacother.*—2001.—V. 35, N. 12.—P. 1556–1558. doi: 10.1345/aph.1A157.
64. Rashid J., Starer P.J., Javaid S. Pancreatitis and diabetic ketoacidosis with quetiapine use // *Psychiatry (Edgmont).*—2009.—V. 6, N. 5.—P. 34–37.
65. Recurrent pancreatitis on clozapine re-challenge / K.N.R. Chenagappa, M. Pelucio, R.W. Baker [et al.] // *J. Psychopharmacol.*—1995.—V. 9.—P. 381–382.
66. Recurrent pancreatitis without eosinophilia on clozapine rechallenge / Huang Y.J., H. Y. Lane, C.H. Liao [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*—2009.—V. 33, N. 8.—P. 1561–1562. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.019.
67. Risk of hospitalization for acute pancreatitis associated with conventional and atypical antipsychotics: a population-based case-control study / C. Gasse, J. Jacobsen, L. Pedersen [et al.] // *Pharmacotherapy.*—2012.—V. 28, N. 1.—P. 27–34. doi: 10.1592/phco.28.1.27.
68. Rossor A.M., Leech N., Neely R.D. Olanzapine induced chylomicronemia presenting as acute pancreatitis // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2007.—V. 27, N. 4.—P. 395–396. doi: 10.1097/01.jcp.0000264988.55603.bb.
69. Scheen A.J., De Hert M.A. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics // *Diabetes Metab.*—2007.—V. 33, N. 3.—P. 169–175.
70. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbler [et al.] // *Lancet.*—2009. V. 373, N. 9657.—P. 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
71. Streja D. Hypertriglyceridemic Pancreatitis (HTGP) // *Endotext* / L.J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos [et al.] [eds.].—South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 12 Apr. 2015.—URL: www.endotext.org [дата обращения: 19.12.2015].
72. The development of a clinical syndrome of asymptomatic pancreatitis and eosinophilia after treatment with clozapine in schizophrenia: implications for clinical care, recognition and management / P. Garlipp, O. Rosenthal, H. Haltenhof [et al.] // *J. Psychopharmacol.*—2002.—V. 16, N. 4.—P. 399–400.
73. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-induced pancreatitis: an update // *J. Clin. Gastroenterol.*—2005.—V. 39, N. 8.—P. 709–716.
74. Waage C., Carlsson H., Nilsen E.W. Olanzapine induced pancreatitis: a case report // *JOP.*—2004.—V. 5, N. 5.—P. 388–391.
75. Wehmeier P.M., Heiser P., Remschmidt H. Pancreatitis followed by pericardial effusion in an adolescent treated with clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.*—2003.—V. 23, N. 1.—P. 102–103.
76. Wilmink T., Frick T.W. Drug-induced pancreatitis // *Drug Saf.*—1996.—V. 14, N. 6.—P. 406–423.
77. Yang S.H., McNeely M. J. Rhabdomyolysis, pancreatitis, and hyperglycemia with ziprasidone // *Am. J. Psychiatry.*—2002.—V. 159, N. 8.—P. 1435.
78. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment // *CMAJ.*—2007.—V. 176, N. 8.—P. 1113–1120. doi: 10.1503/cmaj.060963.



А. Б. Кривошеев

Эозинофильный гастроэнтерит

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

Л. А. Хван, врач высшей категории, зав. гастроэнтерологическим отделением²

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск

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

Eosinophilic gastroenteritis

A. B. Krivosheev, L. A. Khvan

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

Резюме

Представлен краткий обзор литературы по проблеме эозинофильного гастроэнтерита и анализ собственного наблюдения. Больной М., 25 лет, длительно наблюдался по поводу внезапно возникающих приступов абдоминальных болей, сопровождающихся диарейным синдромом. Выявленная эозинофилия расценивалась как проявление бронхиальной астмы. Паразитарная и инфекционная причины заболевания были исключены. Очередное обострение осложнилось перфорацией подвздошной кишки. Экстренное оперативное лечение и последующее гистологическое исследование позволили верифицировать эозинофильный гастроэнтерит. Анализируются клинические и морфологические особенности болезни.

Ключевые слова: эозинофильный гастроэнтерит; диагностика, осложнения.

Summary

The article presents a short literature review on the problem of eosinophilic gastroenteritis and analysis of his own observations. Patient M., 25 years old, has long been observed over the sudden arising of attacks of abdominal pain accompanied by diarrhea syndrome. Revealed eosinophilia was seen as a manifestation of bronchial asthma. Parasitic and infectious causes have been excluded. The next bout was complicated by perforation of the ileum. Emergency surgical treatment and subsequent histological examination allowed us to verify eosinophilic gastroenteritis. Analyzed the clinical and morphological features of the disease.

Key words: eosinophilic gastroenteritis; diagnosis, complications.

Эозинофильный гастроэнтерит (ЭГ) — хроническое воспалительное заболевание пищеварительного тракта неизвестной этиологии. Как самостоятельная нозологическая форма была впервые описана R. Kaijser в 1937 году [1]. Причины возникновения ЭГ полностью не изучены. Считается, что, скорее всего, механизм возникновения этого заболевания имеет аутоиммунный характер. В отечественной литературе представлены единичные сообщения о данной патологии [2, 3], а в мировой имеются сведения о 250 наблюдениях [4, 5]. ЭГ манифестирует преимущественно у детей и лиц молодого возраста и несколько чаще у мужчин. Наиболее распространенными симптомами ЭГ являются диарея, иногда с ректальными кровотечениями, которые начинаются постепенно и прогрессируют (чаще у детей), диспепсические расстройства: отрыжка, изжога, вздутие живота, тошнота и рвота обычно после приема пищи. Могут появляться отеки и анемия. В анализах крови регистрируются эозинофилия (в 90% случаев) и гипопропротеинемия. Заболевание часто

сопровождается общей слабостью, прогрессивным снижением массы тела, снижением работоспособности. При рецидиве и (или) обострении заболевания возникают периодические (особенно после еды) или постоянные боли в животе.

Выделяют два варианта течения ЭГ. Заболевание может принимать распространенную форму (диффузный ЭГ), при которой возникает поражение одного или нескольких сегментов кишечника, или локальную форму (эозинофильный гранулематозный полип). При этом полипозная эозинофильная гранулема может протекать без эозинофилии в 90% случаев. Полипы могут достигать до 3–4 см и провоцировать непроходимость кишечника. Диагноз устанавливается только при гистологическом исследовании. Преимущественно в глубоких отделах слизистой оболочки в сочетании со значительным отеком подслизистой основы обнаруживается эозинофильная инфильтрация. В зоне инфильтрата формируются полиповидные утолщения слизистой оболочки в тонкой и толстой кишках [6, 7]. ЭГ может возникать в любом отделе

желудочно-кишечного тракта, в том числе и в толстой кишке [7], что его принципиально отличает от эозинофильного эзофагита. Последний также считается самостоятельной нозологической формой, при которой характерный воспалительный процесс не распространяется на другие отделы пищеварительной системы и локализуется только в пищеводе [8, 9, 10, 11].

Редкость данной патологии и трудности ранней диагностики заболевания побудили нас представить данное наблюдение.

Больной М., 25 лет, наблюдается в гастроэнтерологическом отделении клиники с ноября 2010 года. Заболел в возрасте 17 лет (2002 год), когда впервые появились схваткообразные боли в животе, чувство вздутия и распирания живота, урчание в кишечнике, частые эпизоды отрыжки воздухом, жидкий стул до 5–6 раз в сутки. Был госпитализирован в инфекционную больницу, где впервые была выявлена эозинофилия (до 34%). Проведено комплексное обследование, и исключена паразитарная патология (описторхоз, лямблиоз, трихомониаз,

токсокароз, эхинококкоз), а также гепатотропные вирусные гепатиты. Инфекционная причина заболевания не подтвердилась. Проведенная терапия спазмолитиками и антидирейными препаратами оказалась малоэффективной, однако спустя два месяца все симптомы самостоятельно разрешились. В последующем рецидивы возникали один раз в полтора–два года, по поводу которых неоднократно госпитализировался в различные стационары города. Обострения носили затяжной характер, абдоминальный синдром плохо купировался введением спазмолитиков. Неоднократные эндоскопические исследования толстой кишки патологии не выявили.

Из анамнеза жизни: в 2000 году верифицирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с редкими обострениями, в 2001 году диагностирована бронхиальная астма — экзогенная форма, течение легкое, корректирующая терапия по требованию (сезонная). Отмечает переносимость молока. Наследственность отягощена: у матери бронхиальная астма. Не курит, алкоголь употребляет редко, гемотрансфузий не было, укусы клеща отрицает.

Ухудшение состояния 13 октября 2010 года. Появились интенсивные боли в животе, рвота желчью и пищей, жидкий стул до 4–5 раз в сутки. Самостоятельно обратился в приемное отделение многопрофильной городской больницы № 1 г. Новосибирска. Осмотрен врачом терапевтом приемного покоя, консультирован гастроэнтерологом и хирургом. Пациент отметил, что за последние три месяца похудел на 15 кг, отмечает также снижение аппетита и общую слабость. Больной был госпитализирован в хирургическое отделение (история болезни № 66949).

При поступлении состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледной окраски, слизистые бледно-розовые. Рост больного 172 см, вес 57 кг, индекс массы тела 19,2 кг/м². Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно по всем полям легочный звук.

ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются. ЧСС 90 в минуту. Пульс ровный, ритмичный, 90 ударов в минуту. Периферических отеков нет. Живот правильной формы, болезненный, напряжен во всех отделах. Симптомы Щеткина-Блюмберга, Орнтера, Мейо-Робсона отрицательные, аппендикулярные симптомы Ровзинга, Раздольского, Ситковского, Воскресенского — отрицательные. При перкуссии живота притупления в отлогах мест нет, перистальтика кишечника сохранена. Per rectum: стенки прямой кишки безболезненные, ампула не раздута, геморроидальные узлы не увеличены, не воспалены, кал на перчатке коричневый.

Результаты обследования

Общий анализ крови: эр. $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 147 г/л, тромб. $437,0 \times 10^9/л$, гематокрит 43,2%, лейкоц. $4,5 \times 10^9/л$, э. 29%, п. 14%, с. 25%, лимф. 31%, мон. 1%, СОЭ 24 мм/ч. Общий анализ мочи без отклонений от нормы. Биохимические показатели: билирубин общий 6,8 мкмоль/л, креатинин 57 мкмоль/л, мочевины 4,5 ммоль/л, АлАТ 0,32 мкмоль/л, АсАТ 0,27 мкмоль/л, протромбиновый индекс 92,6%, фибриноген 2,2 г/л, общий белок 63 г/л.

Результаты инструментального обследования. ЭКГ: ритм синусовый с частотой сокращений 88 в минуту, электрическая ось не отклонена, патологических отклонений нет. Рентген грудной клетки и брюшной полости: легкие расправлены, без очаговой и инфильтративной патологии, синусы свободные. Под правым куполом диафрагмы полоска воздуха в виде серпа. Горизонтальных уровней жидкости в брюшной полости нет. Рентген-признаки свободного газа в брюшной полости. Заключение рентгенолога: «пневмоперитонеум».

Диагноз при поступлении: «болезнь Крона? Перфорация полого органа».

Принято решение об экстренном оперативном лечении. В 14:15 начато оперативное вмешательство. Под эпидуральной анестезией проведена срединная лапаротомия. При ревизи-

ии в брюшной полости обнаружены пища, выпот гнойно-фибринозного характера, последний распространяется под печень и по правому боковому каналу в малый таз. При ревизии органов брюшной полости в малом тазу от илеоцекального узла на протяжении 80 см имеются четыре участка субсерозных дефектов стенки тонкой кишки. Проксимально отверстие, из которого в брюшную полость поступает содержимое кишечника. Стенки кишки инфильтрированы. Проведена резекция одного метра терминального отдела подвздошной кишки, наложен двухрядный илеотрансверзоанастомоз. Брюшная полость санирована, дренирована.

Послеоперационный диагноз: «болезнь Крона, перфорация подвздошной кишки, разлитый гнойно-фибринозный перитонит».

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась инфузионная, комбинированная антибактериальная терапия. Явления острого гнойного воспаления купированы. Больной повторно консультирован гастроэнтерологом. По результатам гистологического исследования операционного материала — сегмента подвздошной кишки (протокол № 37309 от 21.10.2010), при котором во всех отделах двух участков подвздошной кишки массивная инфильтрация эозинофильными лейкоцитами во всех оболочках стенки кишки, серозный мезентерит, перитонит. Заключение патоморфолога: «эозинофильный гастроэнтерит»; выставлен клинический диагноз «эозинофильный гастроэнтерит, диффузная форма». Рекомендовано долечивание в профильном отделении.

С 11 ноября 2010 года больной продолжил лечение в отделении гастроэнтерологии, где была назначена базисная терапия глюкокортикоидами (преднизолон 40 мг в сутки).

Результаты контрольных обследований. Общий анализ крови: эр. $4,83 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 155 г/л, тромб. $250 \times 10^9/л$, гематокрит 42,8%, лейкоц. $6,4 \times 10^9/л$, э. 8%, п. 2%, с. 42%, лимф. 42%, мон. 6%, СОЭ 3 мм/ч. Общий анализ мочи: норма. Биохимические показатели: билирубин общий 11,9 мкмоль/л, креатинин 50 мкмоль/л,

АлАТ 0,15 мкмоль/л, АсАТ 0,26 мкмоль/л, протромбиновый индекс 103,6%, фибриноген 2,2 г/л, альбумины 25,0 г/л.

Фиброгастроскопия (19.11.2010): хронический гастродуоденит, рубцовая деформация двенадцатиперстной кишки. Взята биопсия из слизистой двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии.

Результат гистологического исследования (протокол исследования № 25013 от 27.11.2010): в слизистой преимущественно гиперпластические изменения крипт, умеренная лимфоидная инфильтрация стромы. Заключение патоморфолога: «хронический дуоденит с гиперпластическими изменениями слизистой. Признаков целиакии нет».

Компьютерная томография органов брюшной полости (20.11.2010). Заключение: «признаки хронического холецистита, незначительное расширение общего желчного и Вирсунгова протоков, лимфоаденопатия».

Больной выписан из стационара 30.11.2010 в удовлетворительном состоянии.

Диагноз при выписке (клинический): «эозинофильный гастроэнтерит, диффузная форма, тяжелое течение, состояние после резекции терминального отдела подвздошной кишки, наложения илеотрансверзоанастомоза (13.10.2010), распространенный гнойно-фибринозный перитонит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, стадия ремиссии. Бронхиальная астма, экзогенная, легкое интермиттирующее течение, фаза ремиссии».

На амбулаторном этапе рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты, преднизолон 40 мг в сутки в течение двух недель с последующим снижением дозы, нольпаза 40 мг в день два месяца, ферменты (креон 25 тыс. ЕД) по одной капсуле три раза в день длительно, фолиевая кислота одна таблетка три раза в день два месяца, «Биовестин» 6 мл в день до еды 2–3 месяца. Общий анализ крови через две недели после выписки, наблюдение терапевта и гастроэнтеролога, обследование у аллерголога.

Больной находился под наблюдением гастроэнтеролога в течение четырех месяцев, выполнял рекомендации по лечению. Доза преднизолона снижена до 5 мг. Самочувствие значительно улучшилось. Боли не рецидивировали. Стул 1–2 раза в день, оформленный. Прибавка в весе на 4 кг. Контрольный общий анализ крови: эр. $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 151 г/л, тромб. $350 \times 10^9/л$, лейкоц. $7,2 \times 10^9/л$, э. 4%, п. 2%, с. 46%, лимф. 41%, мон. 7%, СОЭ 8 мм/ч. В настоящее время проживает в другом регионе.

Представленное наблюдение позволяет обсудить ряд вопросов.

Во-первых, диагноз эозинофильного гастроэнтерита вызывает затруднения у врачей, что объясняется редкостью указанного заболевания, трудностью диагностики и недостаточной осведомленностью о нем практических врачей. Хотя в нашем случае заболевание имело характерные признаки, которые обычно наблюдаются при манифестации или рецидиве болезни [4]: наличие желудочно-кишечных симптомов (боли в животе, рвота, диарея, похудание), наличие в анамнезе аллергических реакций, лимфоаденопатия, эозинофилия и отсутствие паразитарной патологии, но тем не менее диагноз был установлен только через семь лет. У таких больных нередко может наблюдаться коморбидная патология, что служит основанием при ухудшении состояния для госпитализации в отделения различного профиля. В этом плане наблюдаемый нами пациент не является исключением. В данном аспекте важное значение необходимо уделить бронхиальной астме. Не исключено, что именно бронхиальная астма длительно оценивалась как вероятная, а возможно, как основная причина эозинофилии. Вместе с тем ряд авторов подчеркивают, что эозинофилия нередко ассоциируется с желудочно-кишечной патологией у пациентов с бронхиальной астмой [12, 13]. Исследования как отечественных авторов [14, 15], так и зарубежных [16, 17] свидетельствуют о высокой частоте воспалительного и аллергического поражений

органов пищеварительного тракта. Клинические проявления, указывающие на вовлечение органов пищеварения в патологический процесс, встречаются примерно у 70–90% больных бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Во-вторых, поражение подвздошной кишки имело распространенный характер с вовлечением в патологический процесс нескольких сегментов кишки. По гистологическим особенностям выделяют три формы: преимущественное поражение слизистого слоя (регистрируется в 57,5% случаев), мышечного слоя (в 30% случаев) и серозной оболочки (в 12,5% случаев) [18]. В нашем случае имело место трансмуральное поражение, когда в патологический процесс были вовлечены все оболочки стенки подвздошной кишки. В имеющихся литературных источниках мы таких сведений не обнаружили.

В-третьих, еще одной особенностью нашего наблюдения является возникшая ургентная ситуация — перфорация в терминальном отделе подвздошной кишки, что первоначально позволило интерпретировать возникшую ситуацию с учетом интраоперационного вмешательства и макроскопической оценки пораженного участка кишечника как болезнь Крона. Вероятной причиной данного осложнения могло быть трансмуральное поражение стенки кишечника. Это расширяет наши клинические представления об эозинофильном гастроэнтерите как серьезном заболевании, при котором могут возникать варианты течения болезни угрожаемые жизни пациента.

Таким образом, в целях своевременной диагностики этого нечасто встречающегося заболевания необходимо учитывать следующие моменты: 1) молодой возраст пациентов; 2) внезапные рецидивы неясных желудочно-кишечных симптомов с признаками острого живота; 3) хроническое течение заболевания, плохо поддающегося терапии и со спонтанными ремиссиями; 4) коморбидность: сочетание заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы, особенно у лиц молодого возраста; 5) наличие аллергических реакций,

в том числе пищевой аллергии; б) выявленная эозинофилия, не связанная с паразитарной патологией.

Список литературы

1. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergische Affektionen des Verdauungskanaals vom Standpunkt des Chirurgen aus. *Auch. Klin. Chir.* 1937; 188: 36–64.
2. Логинов А. С., Парфенов А. И., Чукунова Б. З. и др. Эозинофильный гастроэнтерит. Описание случая. *Клин. мед.* 1997; 10: 68–71.
3. Loginov A.S., Parfenov A.I., Chikunov B.Z. et al. Eosinophilic gastroenteritis. The description of the case. *Klin. Med.* 1997; 10: 68–71 (in Russian).
4. Логинов А. С., Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Екисенина Н. И. Эозинофильный гастроэнтерит. Обзор литературы. *Тер. арх.* 1998; 2: 77–79.
5. Loginov A. S., Parfenov A. I., Ruchkin, I. N., Ekisenina N. I. Eosinophilic gastroenteritis. The literature review. *Ter. arch.* 1998; 2: 77–79 (in Russian).
6. Парфенов А. И. *Энтерология.* М.: 2002.
7. Parfenov A. I. *Enterology.* М.: 2002 (in Russian).
8. Wandall E. P., Schiodt F. W. Eosinophilic gastroenteritis. *Ugeskr. Laeger.* 1993; 155 (6): 3673–3674.
9. Morson B. C., Dawson I. M. P. *Gastrointestinal pathology.* Oxford, London; 1972.
10. Naylor A. R., Pollet J. E. Eosinophilic colitis. *Dis. Col. Rectum.* 1985; 28 (5): 615–618.
11. Михалева Л. М., Бархина Т. Г., Голованова В. Е., Щеголева Н. Н., Грачева Н. А. Эозинофильный эзофагит при бронхиальной астме. *Клин. мед.* 2012; 12: 11–16.
12. Mikhaleva L. M., Barkhina T. G., Golovanova V. E., Shchegoleva N. N., Gracheva N. A. Eosinophilic esophagitis in bronchial asthma. *Klin. Med.* 2012; 12: 11–16 (in Russian).
13. Ивашкин В. Т., Баранская Е. К., Куйбышева В. О., Иванова Е. В., Федоров Е. Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2012; 22 (1): 71–81.
14. Ivashkin V. T., Baranskay E. K., Kuibysheva V. O., Ivanova E. V., Fedorov E. D. Eosinophilic esophagitis: a literature review and description of his own case. *Rus. J. Gastroenterol. hepatol. coloproctol.* 2012; 22 (1): 71–81 (in Russian).
15. Straumann A., Simon H. U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (4): 418–419.
16. Noel R. J., Putman P. E., Rottenberg M. E. Eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (9): 940–941.
17. Zuo L., Rothenberg M. E. Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2007; 23 (3): 443–455.
18. Toshihiro S., Akira K., Hiroshi H. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses. *Intrn. Med.* 2009; 15 (48): 1315–1321.
19. Галимова Е. С., Нуртдинова Г. М., Кучер О. И., Бойкова И. С., Хамитова И. А. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой. *Фундаментальные исследования.* 2010; 1: 36–40.
20. Galimova, E. S., Nurtidinova G. M., Kucher O. I., Boikova, I. S., Khamitova I. A. Diseases of the digestive system in patients with bronchial asthma. *Fundamental research.* 2010; 1: 36–40 (in Russian).
21. Кириллов С. М., Кириллов М. М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. *Пульмонология* 2010; 5: 85–89.
22. Kirillov S. M., Kirillov M. M. Pathology of the digestive system in patients with bronchial asthma: a comparative analysis. *Pulmonology* 2010; 5: 85–89 (in Russian).
23. Charles W. D., Rothenberg M. E. Allergy and Eosinophilia-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (6): 703–708 (in Russian).
24. Wattenwyl F., Zimmermann A., Netzer P. Synchronous first manifestation of an idiopathic eosinophilic gastroenteritis and bronchial asthma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13 (6): 721–725.
25. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
26. Aruin L. I., Kapuller L. L., Isakov V. A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestine. М.: Triada-X; 1998 (in Russian).



ВЫСТАВКА

1–3 июня



ПОВОЛЖСКИЙ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ФОРУМ

МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ

Новая коммуникационная площадка
для профессионального обсуждения
актуальных вопросов
медицины и фармации



30 лет ЭКСПО-ВОЛГА
создаем события

г. Самара
тел.: (846) 207-11-35
www.expo-volga.ru

Состояние иммунитета и обсемененности бактерией *Helicobacter pylori* при инфекции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

И. В. Зверков, д.м.н., проф.

А. В. Масловский, д.м.н., доцент

О. Н. Минушкин, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Immune status of patients with peptic ulcer disease associated and non associated with Helicobacter pylori

I. V. Zverkov, L. V. Maslovsky, O. N. Minushkin

The Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В статье освещены современные представления о клеточном и гуморальном иммунитете при ЯБДК, ассоциированной и не ассоциированной с НР-инфекцией. Показано, что у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, на изменения иммунологических показателей влияет степень колонизации НР-инфекции желудка: при повышении степени обсемененности НР абсолютные и относительные числа Т- и В-, CD4+-лимфоцитов оказались сниженными (за счет Т-хелперов с усилением активности Т-супрессоров), а уровень IgG увеличенным. При отсутствии НР-инфекции желудка абсолютные и относительные числа Т- и В-лимфоцитов и уровень IgG оказались нормальными. Установлен иммунодефицит клеточного и дисбаланс гуморального иммунитета у больных, имевших выраженную степень обсемененности НР-инфекции желудка, могут способствовать прогрессированию ЯБДК.

Ключевые слова: ЯБДК, НР-инфекция, показатели клеточного и гуморального иммунитета, иммунодефицит клеточного иммунитета, дисбаланс гуморального иммунитета.

Summary

It is shown that in patients with peptic ulcer disease of the duodenum associated with *Helicobacter pylori* to the changes of immunological parameters affected by a degree of colonization with *Helicobacter pylori*: by increasing the degree of colonization absolute and relative numbers of T-, B-, CD4+-lymphocytes was reduced by T-helper cells with increased activite of T-suppressors as IgG increased. In the absence of *Helicobacter pylori* in the stomach the absolute and relative numbers of T- and B-lymphocytes and the rate of IgG were normal. Identified cell and humoral immunet on patients with high colonization with *Helicobacter pylori* in the stomach can contribute progression of the peptic ulcer disease.

Key word: peptic ulcer disease, *Helicobacter pylori* infection, cell and humoral immunet, immunodeficit.

Актуальность работы

Согласно международным рекомендациям (Маастрихт I, 1996; Маастрихт II, 2000; Маастрихт III, 2005; Маастрихт IV, 2010) выделяют язвенную болезнь (ЯБ), ассоциированную с *Helicobacter pylori* (НР) и ЯБ, не ассоциированную с НР. В мировой литературе широко освещено состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с НР-инфекцией и мало данных о пациентах, имевших ЯБДК, не ассоциированную с НР-инфекцией. При этом полученные результаты весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Так, одни авторы при обострении ЯБДК, ассоциированной с НР, выявили увеличение числа В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов в основном класса А, реже М и G [1] с их

нормализацией в стадии ремиссии; другие — тенденцию к повышению числа В-клеток [2] или даже их снижение [3] без изменения других показателей. По мнению большинства авторов, количество Т-лимфоцитов при обострении заболевания снижается, и их дефицит сохраняется в стадии ремиссии [3, 5]. В то же время у больных ЯБДК, не ассоциированной с НР, аналогичных изменений, как правило, не обнаруживают [4, 5].

В связи с этим **целью работы** явилось изучение показателей клеточного (абсолютного и относительного чисел Т- и В-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, CD8-лимфоцитов) и гуморального иммунитета (уровней IgA, IgM и IgG) в крови у больных ЯБДК, ассоциированной и не ассоциированной с НР-инфекцией, в стадии обострения.

Материал и методы исследования

Обследованы 28 больных ЯБДК в возрасте от 17 до 60 лет, преобладали мужчины (20 человек). Среди больных фиксировались впервые выявленная язва (восемь человек), редко и умеренно рецидивирующее течение (шесть человек) и часто рецидивирующее течение (15 человек). При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у них установлена язва в острой фазе.

В контрольную группу (КГ) вошли 10 человек (шесть мужчин и четыре женщины) в возрасте от 20 до 32 лет, у которых при тщательном клинико-инструментальном и лабораторном исследовании в желудке был выявлен хронический неатрофический гастрит, не ассоциированный с НР. Сопутствующей патологии установлено не было.

Таблица 1

Результаты изучения степени обсемененности НР-инфекцией у больных

Показатели	Контроль		I группа		II группа	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
БУТ в ПЖ						
Отрицательная	10	100	0	0	12	100
Положительная:	0	0	16	100	0	0
умеренная (++)	0	0	3	19 ± 10	0	0
выраженная (+++)	0	0	13	81 ± 10	0	0
Окраска по Гимза в ПЖ						
Отрицательная	10	100	0	0	12	100
Положительная:	0	0	16	100	0	0
умеренная (++)	0	0	3	19 ± 10	0	0
выраженная (+++)	0	0	13	81 ± 10	0	0
Окраска по Гимза в ТЖ						
Отрицательная	10	100	3	19 ± 1081	12	100
Положительная:	0	0	13	± 1012 ±	0	0
умеренная (++)	0	0	2	1031 ± 12	0	0
выраженная (+++)	0	0	5		0	0

Таблица 2

Результаты изучения иммунологических показателей у больных

Параметры	Контроль, n = 10	ЯБДК, НР+, n = 16	ЯБДК, НР-, n = 12
Т-лимфоциты			
Абс. число в 1 мкл	1301,20 ± 148,20	1000,90 ± 54,8*	1388,4 ± 167,3
Отн. число, %	56,0	58,0	61,0
В-лимфоциты			
Абс. число в 1 мкл	201,50 ± 32,60	110,40 ± 15,30*	289,50 ± 47,20
Отн. число, %	12,0	7,0	12,0
CD4			
Абс. число в 1 мкл	460,50 ± 38,10	350,10 ± 22,00*	508,30 ± 68,90
Отн. число, %	48,0	41,0	50,0
CD8			
Абс. число в 1 мкл	282,60 ± 22,40	270,30 ± 33,00	312,80 ± 42,80
Отн. число, %	24,0	25,0	23,0
IgA, г/л	1,76 ± 0,28	2,00 ± 0,08	2,27 ± 0,37
IgM, г/л	0,83 ± 0,14	2,00 ± 0,28*	1,59 ± 0,24*
IgG, г/л	14,26 ± 2,22	19,00 ± 1,81*	15,09 ± 0,90**

Примечание: * — различия по сравнению с контролем; ** — различия между группами (P < 0,05).

При проведении ЭГДС у больных брали биоптаты из тела желудка (ТЖ) (один кусочек) и пилорического отдела желудка (ПЖ) (два кусочка). Биоптаты из ТЖ и ПЖ после фиксации, заливки в парафин и депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, по Гимза без дифференцировки, и на биоптате из ПЖ проводили быстрый уреазный тест (БУТ): при этом переход желтого цвета в малиновый за один час считалось выраженной реакцией (+++), за время от одного до трех часов — умеренной (++) и за время от трех до 24 часов — слабой реакцией (+).

Для установления степени обсемененности НР использовали методику, предложенную Л. И. Аруином и соавторами [1, 2]: слабая степень — до 20 микробов НР в поле зрения, умеренная степень — от 20 до 50 и выраженная степень — 50 и более микробов.

Методами радиальной иммунодиффузии и реакции розеткообразования по Манчинни у лиц из КГ и у больных определяли показатели гуморального и клеточного иммунитета в крови в лаборатории иммунологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» (заведующий — профессор, доктор медицинских наук Ю. И. Резников). При этом определяли абсолютные и относительные числа В- и Т-лимфоцитов, в том числе число CD4+ (норма 640–1364 кл/мкл и 35–55% соответственно) и CD8+ (норма 235–761 кл/мкл и 15–30% соответственно), концентрации IgA (норма 1,26–3,1 г/л), IgM (норма 0,78–1,77 г/л) и IgG (норма 9,4–23,5 г/л) в венозной крови.

В статистической обработке при сравнении цифровых данных двух выборок пользовались t-критерием Стьюдента и точного метода Фишера, считая достоверными различия на уровне значимости 95% при p < 0,05; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В. С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M + 2\&$, где M — среднее арифметическое показателя в контрольной группе, & — среднее квадратичное отклонение.

Результаты исследования

В зависимости от степени обсемененности НР в желудке больные были разделены на две группы: первая группа — 16 больных ЯБДК, ассоциированной с НР, вторая группа — 12 пациентов с ЯБДК, не ассоциированной с НР. Контрольная группа — 10 больных ХНГ.

Результаты исследования больных по степени обсемененности НР в желудке представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, больные первой группы, в отличие от пациентов КГ и второй, имели в ПЖ в основном выраженную степень обсемененности

НР, а в ТЖ преобладали слабая и выраженная степени обсемененности НР.

Результаты исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета в крови у больных ЯБДК представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, преобладали снижение количества Т- и В-лимфоцитов, абсолютного количества CD4+-лимфоцитов, повышенный уровень IgG в крови. У больных ЯБДК, не ассоциированной с НР, и у лиц контрольной группы преобладали нормальное количество Т-, В- и CD4+-лимфоцитов, нормальный

уровень IgG в крови. При этом между ними абсолютное и относительное количество CD8+, уровни IgA и IgM в крови достоверно не различались.

Таким образом, у больных персистенция НР-инфекции в желудке сопровождается снижением абсолютных и относительных чисел Т- и В-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов и повышением уровня IgG в крови; отсутствие НР-инфекции в желудке сопровождается нормальными показателями.

Обсуждение

Известно, что Т-клеточная система иммунитета, контролирующая иммуногенез, представлена четырьмя видами Т-клеток, среди которых ключевое звено составляют Т-хелперы (CD4+) и Т-супрессоры (CD8+) [1, 3]. Показано также, что при обострении ЯБДК с выраженным обсеменением НР происходит снижение абсолютных и относительных чисел Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и, таким образом, усиление среди оставшихся клеток активности Т-супрессоров [1]. Полу-

ченные нами данные подтвердили это положение для пациентов ЯБДК, ассоциированной с НР, и не установили этих изменений для больных ЯБДК, не ассоциированной с НР; причем преобладание среди Т-лимфоцитов активности Т-супрессоров сопровождалось уменьшением числа В-лимфоцитов. Повышенный уровень IgG у этих больных, возможно, обусловлен аутоиммунным процессом. Наше предположение согласуется с результатами В. Ю. Копьева и А. А. Шептулина [1] и J. Rotter, D. Heiner [3], которые обнаружили у части больных с обострением ЯБДК аутоантитела IgG и IgM к некротическим массам, бактериям и грибам в области язвенного дефекта.

Полученные данные позволяют сделать **выводы** о том, что важным фактором для персистенции НР-инфекции в желудке и хронизации язвы у больных ЯБДК является дефицит показателей клеточного иммунитета. При *повышении степени обсемененности НР-инфекцией* желудка абсолютные и относительные

числа Т- и В-, CD4+-лимфоцитов оказались сниженными (за счет Т-хелперов с усилением активности Т-супрессоров), а уровень IgG увеличенным. При *отсутствии НР-инфекции* желудка абсолютные и относительные числа Т- и В-лимфоцитов и уровень IgG оказались нормальными. Таким образом, обнаруженный клеточный иммунодефицит и дисбаланс гуморального иммунитета у больных ЯБДК, *ассоциированной с НР*, может способствовать прогрессированию течения ЯБДК.

Список литературы

1. Копьев В.Ю., Шептулин А. А. // Клиническая медицина.— 1998, № 5.— С. 20–24.
2. Мягкова Л.П., Белокриницкий Д.В., Алекперов Р. Т. // Клиническая медицина.— 1998, № 5.— С. 75–80.
3. Rotter J.J., Heiner D.C // Clin. Lab. Immunol.— 2004, Vol. 7.— P. 1–6.
4. Nordenstedt Helena, Graham David Y., Jennifer R.P., et al. // The American Journal of Gastroenterology.— 2013, 15.— P. 65–71.
5. Betten A., Bylund J., Cristophe T., et al. // J. Clin. Invest.— 2009, 108 (8). P. 1221–1228.



24 сентября 2016 г.
«АЛКОГОЛЬ, АЛКОГОЛИЗМ
И ПОСЛЕДСТВИЯ»
МОСКВА

www.RSLs.ru



Российское общество
по изучению печени

Роль регистрации электрической активности остаточной культи кишечника после операций по поводу язвенного колита в динамическом наблюдении за нутриционным статусом и нутритивным лечением в целом



Л. Н. Костюченко



М. В. Костюченко

Л. Н. Костюченко, д.м.н., проф., зам. директора¹

А. Э. Лычкова, д.м.н., вед. специалист по электромиографии¹

О. А. Смирнова, м.н.с. лаборатории нутрициологии¹

Т. Н. Кузьмина, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нутрициологии¹

А. М. Пузиков, м.н.с. лаборатории электромиографии¹

М. В. Костюченко, д.м.н., проф. кафедры медицины катастроф³

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Минздрава России

Role of electrical activity recording of residual stump of intestine after ulcerative colitis surgery in dynamic monitoring of nutritional status and nutritional treatment in general

L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova, O. A. Smirnova, T. N. Kuz'mina, A. M. Puzikov, M. V. Kostyuchenko
The Moscow Clinical Scientific Centre, the City Clinical Hospital № 15; Moscow, Russia

Резюме

Показания к хирургическому лечению язвенного колита и быстрому восстановлению нутритивного статуса после этих операций продолжают дискутироваться. Достигнут некоторый консенсус в отношении показаний к оперативным вмешательствам. Однако контроль за динамикой восстановления нутриционного статуса — трудоемкая задача. Точнее всего он обеспечивается при оценке критериев АВД, что осуществляется, как правило, один раз в 10–12 дней. Для быстрого ориентировочного контроля целесообразно использовать динамику электрической активности кишечника как органа, лимитирующего усвоение нутриентов. Отмечена корреляция между восстановлением электрической активности кишечника (его культи) и нутриционным статусом выздоравливающего организма.

Ключевые слова: электрическая активность кишечника, нутритивный статус, оценка эффективности искусственного питания.

Summary

Indications for surgical treatment of UC and the rapid recovery of nutritional status after operations continue to be discussed. There has been some consensus concerning the indications for surgical interventions. However, the control dynamic recovery of nutritional status is a time-consuming task. Rather it is provided with the rating criteria of AWD, which is usually a time in every 10–12 days. For quick indicative monitoring is advisable to use the dynamics of the electrical activity of the intestines as the body, limiting the absorption of nutrients. A correlation was noted between recovery of electrical activity of the intestine (its stump) and the nutritional status of the healing of the body.

Key words: electrical activity of intestine, nutritional status, assessment of effectiveness of artificial feeding.

Среди хирургов существуют некоторые разногласия как в определении показаний к хирургическому лечению язвенного колита (ЯК), так и к тактике относительно быстрого восстановления нутритивного статуса после операций. И если в отношении показаний к операциям а) острая, скоротечная форма при безуспешности консервативного лечения на протяжении 2–4 недель;

б) заболевания с подострым, рецидивирующим, прогрессирующим течением при безуспешности консервативного лечения на протяжении как минимум шести месяцев; в) хроническая форма ЯК с периодическими обострениями, прогрессирующим течением при наличии необратимых изменений в толстой кишке; г) наличие тяжелых, угрожающих жизни осложнений в любой стадии

заболевания: перфорация кишки, кишечные кровотечения, абсцессы в околотолстокишечной клетчатке, сужения кишки, малигнизация) при всей дискутабельности относительно устоялось мнение, то контроль за восстановлением метаболизма при различных вариантах хирургического лечения язвенного колита по-прежнему остается трудной и трудоемкой задачей.

Таблица 1

Пример оценки параметров нутритивного статуса и состояния культи кишечника по ЭМГ на вторые сутки после операции

Тип оперативного лечения	Параметры электрической активности культи кишечника			Нутриционный статус						Программа лечения
	Импульсов в мин.	Частота	Спайковая активность (амплитуда)	Дизгидрии	Дефициты пластического компонента	Энергодефициты	Функциональный резерв лимитирующих усвоение органов			
							Печень	Почки	Кишечник	
Паллиативные вмешательства на вегетативной нервной системе	-	-	-	-	-	-	---	-	-	<p>Диета До 600–700 ккал (стол № 5)</p> <p>Сипинг Диазон или импакт до 300,0 в сутки</p> <p>Парентерально Оликино-мель-700 или нутрифлекс 70/180–625,0 в сутки</p>
Паллиативные вмешательства (илеостомия, колостомия) выше места поражения на выключение	10,4 ± 0,5	3,6 ± 0,7	0,025 ± 0,004 мВ	+++	+++	++	↓	↓	↓	
Радикальные операции: удаление части или всей толстой кишки, пораженной заболеванием	9,9 ± 0,8	1,4 ± 0,3	0,08 ± 0,001 мВ	+	++	++				<p>Энтерально Диазон до 1 000,0</p>

Адекватным является динамическое наблюдение с помощью параметров известного алиментационно-волемического диагноза (АВД). Однако это, как правило, осуществляется один раз в 10–12 дней. Более простым и быстрым ориентировочным методом может служить оценка восстановления электрической активности, которая может регистрироваться один раз в 2–3 дня.

Цель: оценить электрическую активность остаточной культи кишки в послеоперационном периоде как критерий быстрого динамического контроля за восстановлением функционирования остаточной культи кишечника как органа, лимитирующего усвоение нутриентов и в конечном счете нутритивный статус в целом.

Материал и методы исследования

Обследованы 34 больных ЯК в возрасте от 15 до 69 лет (средний возраст $35,5 \pm 10,4$ года). По типу оперативного вмешательства наблюдались пациенты двух групп (с паллиативными и радикальными операциями соответственно). Электрическую активность нисходящей

ободочной и сигмовидной кишки регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса Conan-M с погрешностью измерения $\pm 5\%$. Оценивали частоту и амплитуду медленных волн и спайков (потенциалы действия гладких мышц) с последующей компьютерной обработкой результатов. Нутритивный статус верифицировали по алиментационно-волемическому диагнозу (АВД), структура которого приведена в табл. 1, и сопоставляли с функциональным восстановлением лимитирующего усвоения органа по данным периферической портативной электромиографии (ЭМГ). Таким образом, эффективность программ применявшейся нутриционной коррекции оценивали как по АВД, так и ЭМГ. Пациентов наблюдали в динамике в течение первых 10 суток после операции.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные приведены в табл. 1.

Как видно, более тяжелые нутритивные расстройства были у пациентов, перенесших паллиативные вмешательства. Имели место водно-электролитные нарушения (как правило, дизгидрические расстройства I–II степени), дефицит циркулиру-

ющих белка и гемоглобина, выраженный энергодефицит, печеночно-почечные дисфункции и кишечная недостаточность II–III степени. Выраженность кишечной недостаточности сопровождалась не только традиционными характеристиками, но и коррелировала с изменениями электрической активности кишечника (при нутриционном риске 3–4 балла частотно-амплитудные характеристики электрического ритма для медленных волн нисходящего отдела толстой кишки составляли $10,4 \pm 0,5$ в минуту и $0,11 \pm 0,03$ мВ; спайковые потенциалы отмечались у всех наблюдаемых больных, их частота составляла $3,6 \pm 0,7$; амплитуда — $0,025 \pm 0,004$ мВ). При нутриционном риске в два балла электрические характеристики толстой кишки были несколько лучше. Это позволяло неинвазивно косвенно контролировать белково-энергетический дисбаланс часто — один раз в 2–3 суток и корригировать парентерально-энтеральные назначения.

При выполненных радикальных операциях восстановление нутриционного статуса проходило более постепенно и устойчиво. Электрическая активность при этом выражалась следующими параметрами: частотно-амплитудные характеристики медленных волн ЭМГ нисхо-

дующего отдела толстой кишки больных составляли $9,9 \pm 0,8$ в минуту и $0,14 \pm 0,07$ мВ; частота спайков составляла $1,4 \pm 0,3$; амплитуда — $0,08 \pm 0,001$ мВ. При этом электромиограмма сигмовидной кишки больных ЯК выявляет следующие изменения исследуемых показателей: частотно-амплитудные характеристики медленных волн составляли $10,0 \pm 0,4$ в минуту и $0,10 \pm 0,008$ мВ. Спайковые потенциалы отмечались у всех больных. Их частота изменялась от 1,1 до $4,1 \pm 0,4$, амплитуда — $0,03 \pm 0,004$ мВ. Нутриционные характеристики у данной группы пациентов также были несколько лучше, чем у стомированных больных. Динамика изменений на шестые сутки выявила несколько улучшенный нутритивный статус: снизились дефицит белка, энергодефицит (расчетным путем), в составе тела наметилась положительная динамика как по водно-электролитным параметрам, так и по содержанию белково-энерге-

тических компонентов, функциональные характеристики печени (АСТ / АЛТ, альбумин, фибриноген), почек (по клиренсу креатинина), кишечника (по цитрулину, короткоцепочечным жирным кислотам копрофильтрата) отметили выраженную тенденцию к нормализации. Эти нутритивные характеристики коррелировали с электрическими параметрами кишечника, которые к шестым суткам практически нормализовались в культе органа, несмотря на обширность его резецированной части.

Выводы

Вне зависимости от типа хирургического вмешательства при ЯК отмечались однонаправленные изменения электрической активности желудочно-кишечного тракта, их уверенная взаимосвязь с выраженностью синдрома кишечной недостаточности (СКН), определяющего нутриционную недостаточность.

Для неинвазивного быстрого ориентировочного динамического контроля восстанавливаемости лимитирующего усвоение органа (кишки) может быть использован метод электромиографии.

Список литературы

1. Ткаченко Е. И. и др. Энтеральное питание при язвенном колите. *Леч. врач* 2008; 6: 2–4.
2. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., Третьякова Ю. И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 2. Диагностика и дифференцированная терапия // *Клиническая медицина*. — 2013. — Т. 91. — № 12: 27–33.
3. Homma S., Kobayashi Y., Kosugi S., Ohashi M., Kanda T., Hatakeyama K. Local differences in electrogastrographic indices associated with total gastrectomy, total colectomy, distal gastrectomy and colonic replacement. *J. Smooth Muscle Res.* 2010; 46 (5): 235–48.
4. Mawe G. M. Colitis-induced neuroplasticity disrupts motility in the inflamed and post-inflamed colon. *J. Clin. Invest.* 2015 Mar 2; 125 (3): 949–55.



ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

3–5 октября 2016 года

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 3 по 5 октября 2016 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

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

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

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

Перед Неделей с 30 сентября по 2 октября 2016 года будет проведена Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

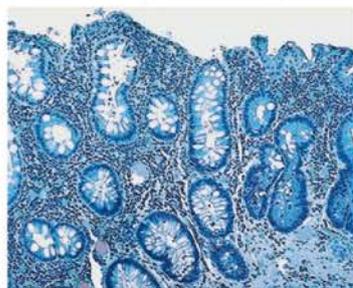
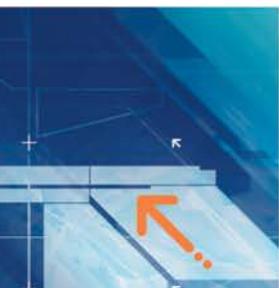
Вход на научные заседания Гастронедели свободный

www.gastro.ru
www.liver.ru

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

Quantum Blue *(Buhlmann, Швейцария)*

РЕФЛЕКТОМЕТР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ЭКСПРЕСС-ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В ОБРАЗЦАХ КАЛА



КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЛЕ:

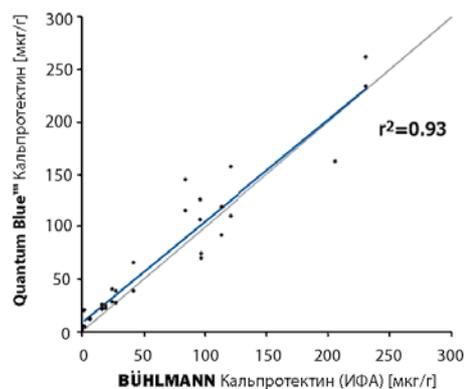
Кальпротектин — маркер воспаления, высвобождается нейтрофилами и макрофагами при их активации

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



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



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

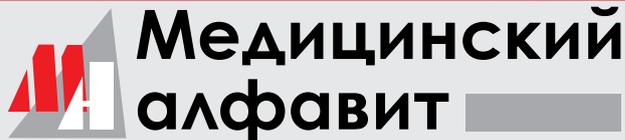
117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



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

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2016 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит. **Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб.)
- «Медицинский алфавит. **Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Эпидемиология и гигиена**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Больница — все для ЛПУ**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неотложная медицина**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Диагностика и онкотерапия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит. **Современная гинекология**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

НДС — 0%

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2016 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) в Московский Банк Сбербанка России (наименование банка и банковские реквизиты) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2016 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	
Кассир	

Как подписаться

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

СидерАЛ

ФОРТЕ

пирофосфат железа (III) в липосоме



Эффективная терапия железодефицитной анемии благодаря липосомной нанотехнологии



G. Tarantino. Ultrafer: Liposomal iron in pregnancy increases birth weight. Abstract of the Vitafoods Europe Conference, 2014 Geneva

Обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое выздоровление больных железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря липосомной нанотехнологии

СидерАЛ Форте (пирофосфат железа (III) + аскорбиновая кислота, заключенные внутри фосфолипидной микросферы - липосомы). Специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии. **Форма выпуска и состав.** Капсулы для приема внутрь; 1 капсула содержит 30 мг пирофосфата железа (III) и 70 мг витамина С. В упаковке 20 капсул в 2 блистерах. **Показания.** Рекомендован во всех случаях железодефицитных состояний: железодефицитная анемия различного происхождения; повышенная потребность в железе (беременность, лактация, активный рост, интенсивные тренировки); значительные и/или длительные кровопотери во время менструаций, донорство и т.п.); состояния после оперативного лечения органов ЖКТ; хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ. **Способ применения.** Принимать по 1 капсуле в день в течение месяца, далее – по рекомендации врача. Запивать достаточным количеством воды. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Побочные реакции.** Не отмечены. **Производитель.** ФармаНутра, Италия. ГР.KZ16.01.79.007E000315.02.14 от 28.02.2014



sideral.ru



ДВОЙНОЕ ПРОКИНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ = ГАРМОНИЧНЫЙ ЭФФЕКТ

**Патогенетическое средство для быстрого
и длительного купирования симптомов диспепсии**

- Обладает двойным механизмом действия: антагонист D2-дофаминовых рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы
- Нормализует моторику на всем протяжении гладкомышечной мускулатуры ЖКТ
- Метаболизируется в печени без участия цитохрома P450
- Обладает бóльшим профилем безопасности, по сравнению с другими группами прокинетики
- Повышает приверженность пациента к терапии за счет выгодной фармакоэкономики



ЛП-001128 от 03.11.2011

www.itomed.ru

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о. Представительство в Москве:
тел./факс (495) 665-61-03

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ