

Научно-
практический
журнал для
клиницистов

№ 5, 2005

Главный редактор:

В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта:

Г.Г. Пискунов

Редакционная коллегия:

А.О. Буеверов (ответственный секретарь),
Л.И. Буторова,
П.С. Ветшев,
А.В. Калинин,
Т.Л. Лапина,
А.Ф. Логинов,
М.В. Маевская,
А.В. Охлобыстин,
А.С. Трухманов,
А.А. Шептулин

Учредители:

Российская гастроэнтерологическая
ассоциация,
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж: 8 000 экз.

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Подписные индексы:

82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»
на 2-е полугодие 2005 г.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций 30.06.2000 г.
(ПИ № 77-3872)

Для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 74

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru

Электронная версия журнала находится
в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения главного
редактора и издателя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© «Клинические перспективы
гастроэнтерологии, гепатологии», 2005

Российская гастроэнтерологическая ассоциация
Российское общество по изучению печени

Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии

Содержание

<i>Шульпекова Ю.О.</i> Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы	2
<i>Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В.</i> Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени	8
<i>Зилов А.В.</i> Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога	14
<i>Маев И.В., Кучерявый Ю.А.</i> Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности	19
<i>Захарова Н.В.</i> Почему и какие антибиотики должны использоваться в схемах эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> первой линии?	29
<i>Буторова Л.И., Калинин А.В.</i> Применение энтерола в клинической практике: механизмы действия и показания	34
Школа клинициста	38

Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

К основным факторам риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) относятся инфекция вирусами гепатита В и С, цирроз печени различной этиологии, некоторые метаболические болезни печени, употребление в пищу афлатоксинов. ГЦК почти в 80% случаев развивается на фоне цирроза печени. Скрининг ГЦК у больных циррозом включает регулярное исследование α -фетопротейна и УЗИ печени. При подозрении на опухоль применяются дополнительные уточняющие методы диагностики.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, диагностика.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является первичной злокачественной опухолью печени. Ее источник – гепатоциты. Среди всех первичных злокачественных новообразований печени на долю ГЦК приходится 70–95% случаев.

Эта опухоль занимает 7-е место в мире по распространенности среди всех злокачественных новообразований у человека и 2-е – среди опухолей желудочно-кишечного тракта (после рака желудка). Характерная черта ГЦК – тесная связь заболеваемости с географической зоной, что во многом отражает распространенность инфекции *вирусами гепатита В и С* (HBV и HCV).

ГЦК наиболее часто встречается у жителей Азии и Западной Африки. В Западной Африке заболеваемость достигает 100 случаев на 100 тыс. населения в год; в Европе этот показатель существенно ниже – 1–2 на 100 тыс.

Макроскопическая характеристика

Опухоль плотная или мягкая

на ощупь, имеет пеструю окраску. После фиксации формалином является зеленый цвет, обусловленный желчью; заметны также вторичные кровоизлияния и некротические изменения. Характерна опухолевая инвазия кровеносных сосудов, особенно воротной вены. В отдельных случаях обнаруживаются опухолевые тромбы в желчных протоках и печеночных венах.

Макроскопически можно выделить *три* типа ГЦК:

- 1) узловой;
- 2) массивный;
- 3) диффузный (встречается реже).

Узловой тип представлен одним или несколькими опухолевыми узлами с четкими границами, иногда окруженными фиброзной капсулой и со сформированными септами. Узловое строение обычно имеют опухоли, развившиеся на фоне *цирроза печени* (ЦП).

Для *массивного типа* характерно отсутствие четкой границы между опухолью и окружающей печеночной тканью. Массивным ростом характеризуются ГЦК, развившиеся в неизменной печени.

Диффузный тип ГЦК представ-

лен множественными мелкими узелками, рассеянными по цирротически измененной печени; опухолевые узелки в этом случае трудно отличить от регенераторных.

Для ГЦК характерен как замещающий, так и компрессионный рост в окружающей печеночной паренхиме; первый тип чаще наблюдается в высокодифференцированной малой ГЦК. Компрессионный рост опухоли может сопровождаться формированием фиброзной капсулы. Для замещающего роста типично непосредственное прорастание опухолевых гепатоцитов в нормальную ткань печени, которое имеет вид «мозаичного рисунка» или «зигзага» на разрезе.

В большинстве случаев ГЦК характеризуется внутripеченочным метастазированием по ветвям воротной вены, особенно на поздних стадиях. Внепеченочные метастазы, как правило, гематогенные, поражают преимущественно легкие. Лимфогенное метастазирование наблюдается редко, за исключением поражения лимфоузлов ворот печени.

Таблица 1. Группы пациентов с повышенным риском развития ГЦК

Хронический некрвоспалительный процесс в печени и (или) ЦП	Хронические вирусные гепатиты В и С
	Алкогольный ЦП
Состояния без некрвоспалительного процесса в печени	Криптогенные циррозы
	Аутоиммунные заболевания печени
	Наследственные метаболические заболевания
	Потребление афлатоксинов
	Прием гормональных контрацептивов и анаболических стероидов
	Воздействие других канцерогенов

Гистологическая характеристика

«Классический тип» ГЦК представлен паренхиматозной тканью, состоящей из опухолевых клеток, напоминающих гепатоциты, и стромой из синусоидоподобных сосудов. Клетки ГЦК характеризуются полигональной формой, эозинофильной цитоплазмой и тесным контактом с соседними опухолевыми клетками; напоминают по форме зрелые гепатоциты с различной степенью выраженности клеточной и ядерной анаплазии и полиморфизма. Опухолевые клетки отличает светлая (благодаря наличию гликогена и жира) цитоплазма. Размер узелков ГЦК варьируется, обычно превышает 2 см в диаметре.

Помимо «классической» формы описана так называемая «высокодифференцированная» ГЦК, представленная небольшими (1–2 см в диаметре) узелками. В ряде случаев малая высококодифференцированная ГЦК содержит фокусы классической ГЦК («узелок в узелке»).

По традиционной гистологической классификации различают следующие структурные варианты ГЦК: трабекулярный, псевдоглангулярный (ацинарный), компактный и скirrosный. Трабекулярный вариант встречается наиболее часто.

Материал, полученный при пункционной биопсии опухоли, не всегда дает возможность четко диагностировать ГЦК. Низкодифференцированная ГЦК может иметь структурное сходство с метастаза-

ми рака, а высококодифференцированная – с нормальной тканью печени.

Способность к желчеобразованию в некоторой степени обратно связана с клеточной анаплазией: так, желчные тромбы существенно реже выявляются в низкодифференцированной ГЦК.

Доминирующее скопление жира в узелках способствует идентификации гепатоцеллюлярной неоплазии в биоптатах. Одна из наиболее рано исчезающих в неоплазированных гепатоцитах функций – способность накапливать гемосидерин; распознавание фокусов злокачественной трансформации облегчается при выявлении гемосидеринонегативных участков.

Факторы риска развития ГЦК

По результатам когортных исследований, установлены факторы высокого риска развития ГЦК. Оказалось, что высокий риск развития ГЦК тесно связан с влиянием факторов внешней среды, питания и образа жизни.

Среди лиц, имеющих предрасположенность к развитию ГЦК, можно выделить группу пациентов с хроническим некрвоспалительным процессом в печени и (или) ЦП (независимо от этиологии) и пациентов с некоторыми специфическими состояниями без явного некрвоспалительного процесса в печени (табл. 1).

В условиях хронического некро-

воспалительного процесса в печени, особенно длительно протекающего, с трансформацией в ЦП, наблюдается повышенная пролиферативная активность гепатоцитов. Это способствует накоплению гепатоцитов с повреждениями генетического аппарата, развитию диспластических изменений в печени и злокачественной трансформации.

Повреждающие факторы, в частности такие, как продукты перекисного окисления липидов и другие, способны вызывать химическое повреждение генома гепатоцита.

В условиях активного воспаления в печени вырабатываются повышенное количество различных факторов роста гепатоцитов (HGF), которые усиливают митотическую активность (рис. 1). К ним относятся HGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF), интерлейкин 6 (IL-6).

Почти в 80% случаев ГЦК развивается на фоне ЦП. У 3–4% пациентов с вирусным или алкогольным ЦП ежегодно развивается ГЦК.

Предраковые изменения

Развитию ГЦК, как правило, предшествуют диспластические образования в печени. Наиболее часто они обнаруживаются на стадии ЦП.

Диспластические узелки – это предраковые изменения ткани печени, обозначаемые также терминами «атипичная аденоматозная гиперплазия» и «макрорегенераторные узелки II типа».

Способность к опухолевой трансформации диспластических узелков обусловлена атипией гепатоцитов и приобретением ими способности к повышенной пролиферативной активности.

Иногда в ткани диспластического узелка можно обнаружить фокусы высококодифференцированной ГЦК. Однако не всегда диспластические узелки трансформируются в злокачественную опухоль и могут сохранять первоначальные размеры длительное время.

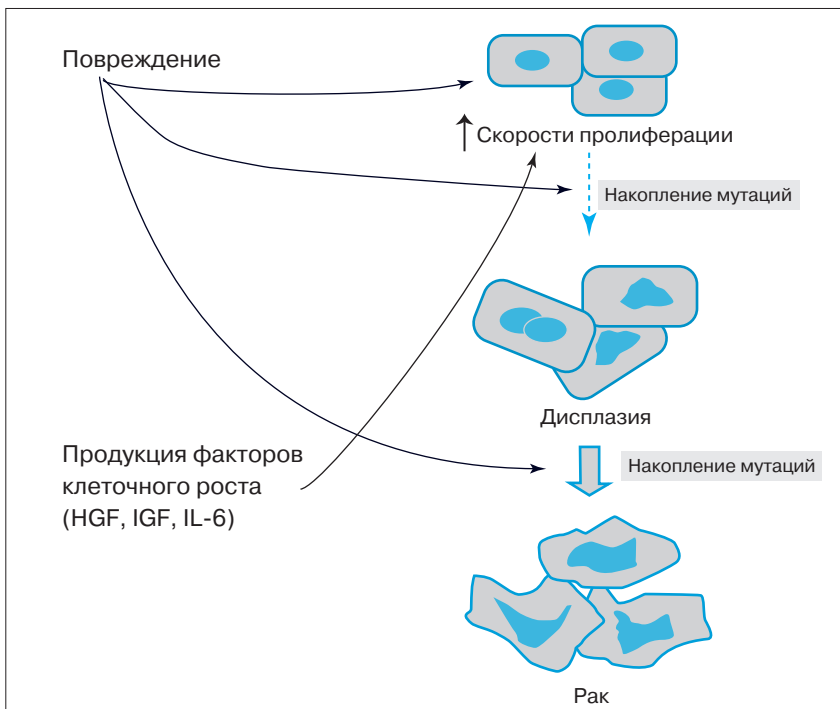


Рис. 1. Хронический некровоспалительный процесс и злокачественная трансформация гепатоцитов

Гистологически в узелках обнаруживаются отдельные нерегулярно расположенные портальные тракты. Характерной особенностью является образование тонких трабекул. Полярность гепатоцитов по отношению к портальным трактам и фиброзным септам сохранена. Аномальные сосуды встречаются редко.

Степень клеточной дисплазии в подобных узелках подразделяют на низкую и высокую, хотя их гистопатологические критерии четко не разработаны. Следует отметить, что узелки с дисплазией низкой

степени трудно отличить от регенераторных; их клиническое значение предстоит оценить в дальнейших исследованиях.

Признаки, позволяющие проводить различие между диспластическим узелком и высокодифференцированной ГЦК, приведены в табл. 2.

ГЦК на фоне хронической HBV-инфекции

Хроническая инфекция HBV – один из важнейших факторов ри-

ска развития ГЦК, что многократно подтверждено в эпидемиологических исследованиях. Распространенность HBV-инфекции отчетливо коррелирует с заболеваемостью ГЦК. Патогенетическая связь между HBV и ГЦК косвенно подтверждена снижением частоты развития этой опухоли с началом массовой вакцинации новорожденных на Тайване против HBV-инфекции.

Фоном для злокачественной трансформации является не только усиленная митотическая активность гепатоцитов, но и непосредственное мутагенное воздействие вируса, которое остается недостаточно изученным (рис. 2).

Показано, что участки молекулы ДНК вируса способны встраиваться (интегрироваться) в геном хозяина. При этом развивается состояние так называемой *нестабильности генома*, то есть повышенной склонности к развитию хромосомных повреждений.

Помимо этого встраивание ДНК вируса в молекулярную последовательность генов, отвечающих за скорость клеточного деления – протоонкогенов (*c-myc*, *N-my2c*, *c-fos*) – сопровождается их чрезмерной активацией и неконтролируемым клеточным делением.

Интерграция ДНК вируса в участки генома гепатоцита также может сопровождаться нарушением работы генов, отвечающих за удаление избыточного количества

Таблица 2. Гистологические признаки высокодифференцированной малой ГЦК и диспластического узла печени

Наименование структуры, показатель	Высокодифференцированная малая ГЦК	Диспластический узел
Портальные тракты	+/-	++/+
Инфильтрация портальных трактов	-/+	-
Изолированные артериальные ветви и междольковые желчные протоки	+	-
Плотность гепатоцитов	↑↑	↑
Гиперхромность	↑	↑
Накопление гемосидерина	-	+
Исчезновение ретикулиновых волокон	+ /+++	-
Капилляризация синусоидов (экспрессия антигенов группы крови, UEA-1, CD34)	++ /+++	- /+
Псевдожелезистые структуры	+ /++	-
Замещающий рост	++	+
Полярность гепатоцитов по отношению к портальным трактам	-	+

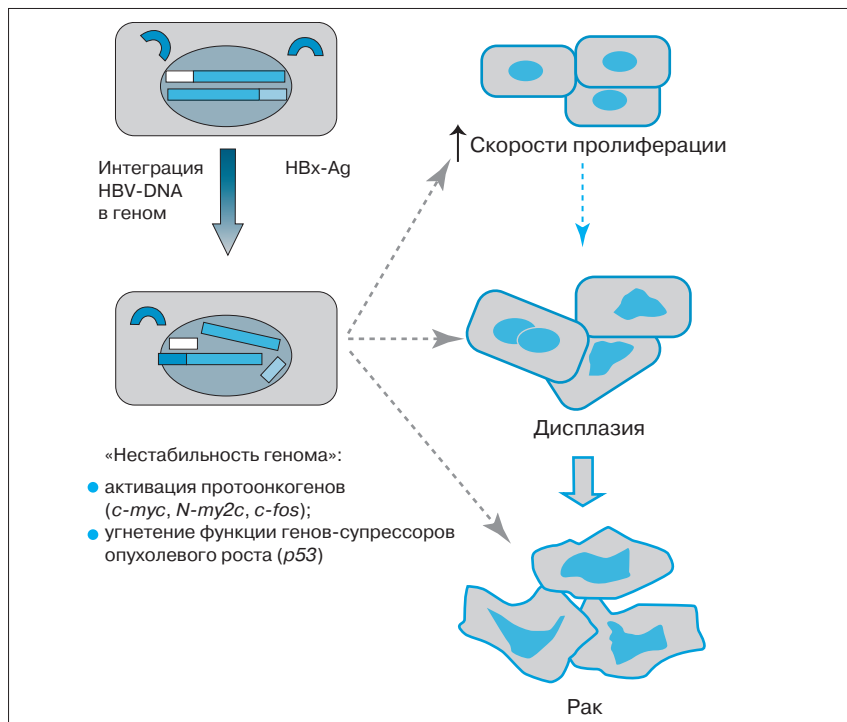


Рис. 2. Роль HBV в канцерогенезе

клеток и клеток с необратимыми повреждениями наследственной информации, — так называемых генов-супрессоров опухолевого роста (например, *p53*).

Однако вирус воздействует на гепатоциты не только путем непосредственного встраивания в геном хозяина, но и посредством своих белков. Наиболее пристально изучается роль X-антигена HBV в злокачественной трансформации клетки.

Получены доказательства того, что X-белок способен вмешиваться в механизмы регуляции клеточного цикла и индуцировать переход клетки от состояния покоя к митозу. X-белок активирует транскрипцию протоонкогенов, таких, как *c-myc* и *c-fos*, угнетает транскрипцию гена, подавляющего опухолевый рост, — *p53*. Кроме того, он блокирует каспазу 3 — фермент каскада программированной гибели клетки.

Риск развития ГЦК на фоне хронического гепатита В связан со стадией процесса и его активностью. Наиболее часто опухоль развивается на стадии ЦП. Однако следует помнить, что повышенный

риск злокачественного роста наблюдается и у бессимптомных носителей HBV.

ГЦК на фоне хронической HCV-инфекции

Инфекция HCV также является одним из наиболее важных факторов риска развития первичного рака печени, особенно в развивающихся странах.

Рак печени при HCV-инфекции практически всегда развивается на стадии ЦП.

Онкогенный потенциал вируса связывают с его *core*-протеином. Этот белок взаимодействует с генами-промоторами (*H-ras*) и *p53*.

При мультивариативном анализе установлены показатели, коррелирующие с риском развития ГЦК: возраст — более 55 лет, мужской пол, высокий исходный уровень сывороточного α -фетопротина (АФП), отражающим активность регенераторных процессов в печени, высокая гистологическая активность, сочетание с HBV-инфекцией и употреблением алкоголя. По данным большинства исследователей, риск развития ГЦК у ин-

фицированных HCV не коррелирует с генотипом вируса.

ГЦК у пациентов других групп высокого риска

Пациенты с поздней кожной порфирией, наследственным гемохроматозом, наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина, тирозинемией, гиперцитруллинемией имеют многократно повышенный риск развития ГЦК. Так, у больных гемохроматозом он в 200 раз выше, чем в общей популяции; опухоль развивается у 15–30% больных. При тирозинемии рак печени регистрируется с частотой до 40%.

У пациентов с гликогенозом I и III типов, болезнью Вильсона — Коновалова и врожденной непереносимостью фруктозы также может наблюдаться более высокая вероятность развития ГЦК, но относительный риск у них существенно ниже.

Поступление с пищей в организм некоторых микотоксинов, особенно афлатоксина, вырабатываемого особым видом плесневых грибов, также повышает риск развития ГЦК за счет способности повреждать структуру генома (в частности, вызывать мутацию гена-супрессора опухолевого роста *p53*).

Употребление алкоголя оказывает канцерогенное воздействие скорее всего за счет интенсивного перекисного окисления липидов. Вероятную роль играет также иммуносупрессивное действие этанола.

Механизмы гормоноиндуцированного канцерогенеза требуют уточнения.

Скрининг ГЦК

Для ГЦК характерна склонность к длительному бессимптомному периоду роста. Имеются убедительные доказательства того, что ГЦК может быть выявлена еще на ранних стадиях. Для этого пациентам с высоким риском развития опухоли необходимо периодически проводить скрининговое обследование.

Раннее выявление ГЦК на операбельной стадии существенно повышает вероятность благоприятных результатов после резекции или трансплантации печени.

Биологическая особенность ГЦК – высокая вариабельность скорости роста, которая зависит от темпов накопления генетических «поломок». Удвоение размеров опухоли происходит в течение 1–20 мес, в среднем – 4–6 мес. Это учитывается при организации скрининга.

В 1990–1991 гг. в ходе двух конференций, проведенных на Аляске и в Италии, были приняты соглашения, определившие группы риска развития ГЦК, то есть те группы больных, которых необходимо подвергать скринингу, и порядок его проведения.

Проведение скрининга показано пациентам:

- с ЦП (независимо от этиологии);
- с хронической инфекцией HBV;
- с редкими метаболическими заболеваниями печени.

К проведению скрининга разработан следующий подход: на 1-м этапе проводится анализ содержания сывороточного АФП, на 2-м – используются уточняющие методики визуализации.

Оценка уровня сывороточного α -фетопротеина

АФП – сывороточный белок, синтезируемый фетальными клетками печени и желточного мешка. Дифференцированные гепатоциты, особенно делящиеся, продуцируют АФП в небольших количествах. У здоровых людей уровень сывороточного АФП находится в пределах 0–12 нг/мл.

Малигнизированные гепатоциты в большинстве случаев становятся источником продукции повышенного количества этого белка.

По мнению большинства авторов, уровень АФП выше 400 нг/мл является достаточным для обоснованного подозрения на ГЦК.

Однако при малых размерах ГЦК у 60–70% больных уровень

АФП составляет менее 200 нг/мл, а более чем у 30% больных ГЦК уровень АФП не повышен даже на поздних стадиях, о чем свидетельствует большой процент ложноотрицательных результатов.

Уровень АФП в пределах 20–200 нг/мл нередко обнаруживается при хронических заболеваниях печени и гепатитах, что обеспечивает большое количество ложноположительных результатов. Чувствительность определения АФП для выявления ГЦК малых размеров колеблется в пределах от 50 до 75%, специфичность составляет около 90%.

Транзиторное повышение уровня АФП наблюдается у больных острым и хроническим гепатитом и активным ЦП.

Ступенчатое повышение содержания в крови АФП – убедительное подтверждение наличия ГЦК, и пациенты с постоянно умеренно повышенной концентрацией его в крови (< 200 нг/мл) имеют более высокий риск развития ГЦК, чем больные, у которых выявлялось лишь однократное повышение его уровня.

Среди больных ЦП стойкое увеличение концентрации АФП свыше 20 нг/мл или повторные пиковые повышения более 100 нг/мл свидетельствуют о необходимости включения их в группу риска развития ГЦК (в течение 5 лет у 36% больных развивается ГЦК).

Для уточнения источника повышения содержания сывороточного АФП у пациентов с пограничными его показателями предложен метод электрофоретического выделения отдельных его изоформ, различающихся по структуре сахаридных компонентов. По данным пилотных исследований, выявление атипичного АФП позволяет диагностировать ГЦК за несколько месяцев до обнаружения очага при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). В настоящее время этот метод пока не нашел широкого применения, но перспективен для диагностики.

Оценивались другие сывороточные маркеры для выявления ГЦК

малых размеров: *дес-у-карбокси-протромбин* (DCP), фракция II сывороточной γ -глутамилтранспептидазы, α -L-фукозидаза. Показано, что, несмотря на увеличение концентрации DCP при ГЦК малых размеров, метод, основанный на определении DCP в крови, обладает меньшей чувствительностью, чем тест на АФП.

Установлено, что сочетанное использование тестов на определение концентрации в сыворотке крови DCP и АФП обладает более высокой чувствительностью, чем применение каждого из этих методов в отдельности. Однако в настоящее время методы, основанные на определении содержания в крови DCP, недоступны для практического применения и пока не могут рассматриваться в качестве инструмента скрининга.

Использование методов визуализации

Использование методов визуализации позволяют уменьшить долю ложных результатов при оценке уровня АФП.

Самым доступным в практике, безопасным для пациентов и достаточно чувствительным методом визуализации является УЗИ, позволяющее обнаруживать очаг злокачественного роста как гипоехогенное образование неоднородной структуры с нечеткими контурами, в том числе диаметром менее 2 см.

УЗИ обладает более высокой чувствительностью (68–87%) в отношении выявления ГЦК малых размеров, чем тест АФП. Чувствительность УЗИ в выявлении ГЦК малых размеров варьирует в зависимости от опыта специалиста. Кроме того, крупное телосложение пациента может затруднять визуализацию.

Частота ложноположительных результатов, по данным различных авторов, при УЗИ составляет 28–82%. Самая распространенная причина ложноположительных результатов – неправильное трактование характера узлов в печени при циррозе.

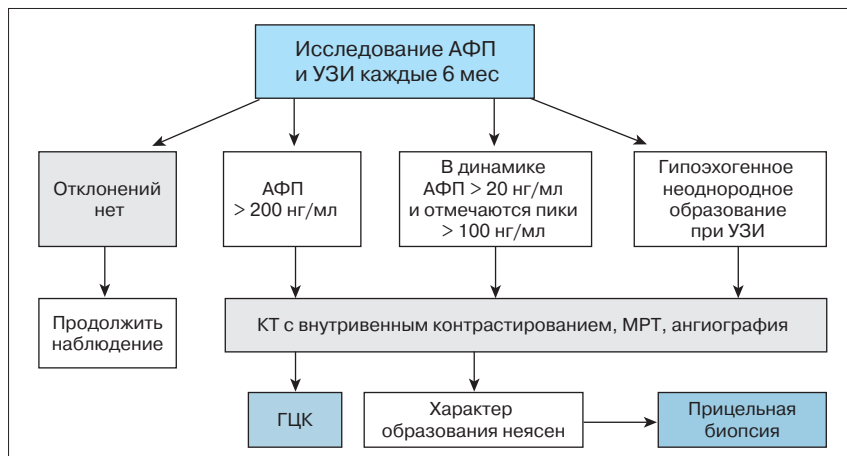


Рис. 3. Алгоритм проведения скрининга

УЗИ представляет собой существенно более дорогостоящий метод, чем тест на АФП. Для его выполнения необходим специалист в области лучевой диагностики.

К сожалению, из-за отсутствия соответствующих рандомизированных контролируемых исследований остается открытым вопрос о том, способствовало ли внедрение в практику УЗИ в качестве метода скрининга реальному снижению летальности при ГЦК.

Комбинация теста на АФП и УЗИ по чувствительности превосходит каждый из этих методов в отдельности. В ходе клинических испытаний установлено, что про-

ведение скрининга каждые 6 мес имеет преимущество перед обследованием 1 раз в год в отношении выявления ГЦК малых размеров.

Нет существенных различий между результатами скрининга, проводимого каждые 3 или 6 мес.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют визуализировать опухолевые узлы размером до 2–3 мм. Однако эти методы исследования значительно дороже, чем УЗИ, что затрудняет их использование в качестве основного метода скринингового исследования на ГЦК.

Селективная ангиография позволяет уточнить локализацию и определить операбельность ГЦК по характеру сосудистого рисунка в опухолевом узле.

Прицельная биопсия печени (под контролем методов визуализации) имеет важное значение в диагностике опухолей малого размера. При этом нет значимой опасности диссеминации опухолевых клеток по ходу биопсийного канала.

Большую проблему представляют собой случаи ложной диагностики при обнаружении при ЦП регенераторных макроузлов диаметром менее 2 см и малых гиперэхогенных гемангиом. Любое узловое образование в печени подобного рода должно быть заподозрено как предопухолевое гиперпластическое образование или ГЦК и соответствующим образом исследовано.

Алгоритм скрининга и тактика при получении «сомнительных» результатов представлены на рис. 3.

В будущем, вероятно, будут внедрены в практику наиболее информативные методы визуализации: трехмерная реконструкция изображения при УЗИ, КТ, МРТ и МРТ «с мечеными рецепторами».

Список литературы

1. Colombo M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 1999 – Vol. 31, suppl. 1. – P. 25–30.
2. Donato M.F., Arosio E., Del Ninno E. et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity // Hepatology. – 2001. – Vol. 34, N 3. – P. 523–528.
3. Gebo K.A., Bass E.B. Liver biopsy and screening for cancer in hepatitis C // Amer. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68, N 9. – P. 1719, 1723, 1726, 1728.

4. Gebo K.A., Chander G., Jenckes M.W. et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review // Hepatology. – 2002. – Vol. 36, N 5, suppl. 1. – P. S84–S92.
5. Lang H., Radtke A., Hindennach M. et al. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection // Arch. Surg. – 2005. – Vol. 140, N 7. – P. 629–638.
6. Taouli B., Goh J.S., Lu Y. et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetic

7. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, N 25. – P. 1797–1801.
8. Weitz I.C., Liebman H.A. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review // Hepatology. – 1993. – Vol. 18, N 4. – P. 990–997.

Опечатка.

В статье П.О. Богомолова и Ю.О. Шульпековой «Возможности применения амантадина при хронической HCV-инфекции», опубликованной в № 4 2005 г. нашего журнала, на с. 26 в разделе «Лекарственные формы» следует читать: Амантадина сульфат (ПК-Мерц) выпускается в **таблетках** по 100 мг (**30 таблеток** в упаковке) **и в виде инфузий для внутривенного введения (500 мл раствора содержит 200 мг действующего вещества).**

В разделе «Дозирование амантадина при нарушении функции почек» следует читать:

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется прием амантадина по **200 мг** еженедельно.

Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени

В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, М.В. Маевская

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Успех лечебных мероприятий при алкогольной болезни печени во многом определяется своевременным установлением ее стадии, что позволяет назначить адекватную терапию. Важнейшее значение имеет отказ больного от алкоголя. Однако лекарственная терапия существенно помогает в лечебном процессе, а иногда становится решающим фактором в улучшении жизненного прогноза пациента. Назначение препаратов метаболического действия, таких, как эссенциальные фосфолипиды, может ускорить нормализацию биохимических показателей и регресс патологических изменений печени при стеатозе, хроническом алкогольном гепатите и компенсированном алкогольном циррозе. Понимание сути патогенеза и стадийности алкогольного повреждения печени позволяет подобрать оптимальную комбинацию лекарственных средств.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, лечение, эссенциальные фосфолипиды.

 огромное количество опубликованных работ, посвященных проблеме *алкогольной болезни печени* (АБП), до настоящего времени не притупило интерес к ней исследователей и врачей практического здравоохранения.

Этот факт обусловлен в первую очередь крайне высокой распространенностью поражений печени данной этиологии, развивающихся нередко в результате адьювантного действия других этиопатогенетических факторов, таких, как инфекция *вирусами гепатитов В и С* (HBV и HCV), ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, нутритивный дисбаланс и т. д.

Кроме того, несмотря на многолетнюю историю изучения АБП, не всегда удается остановить прогрессирование патологических из-

менений в печени и предотвратить развитие фатальных осложнений даже при условии отказа пациента от алкоголя. Это во многом связано с обращением больного за медицинской помощью на поздней стадии болезни ввиду как психологических особенностей злоупотребляющих алкоголем лиц, так и отсутствием ранних специфических симптомов поражения печени.

Наконец, остается еще одна проблема. Если пациент оказался в поле зрения врача на относительно ранней стадии АБП, затруднительно однозначно решить: рекомендовать ли ему только отказ от употребления алкогольных напитков или назначить лечение, способствующее регрессу клинико-биохимической и гистологической картины болезни. С формальной точки зрения пассивная тактика

оправдана, так как элиминация этиологического фактора при любой нозологической форме остается методом выбора.

Вместе с тем нельзя игнорировать, что после сообщения врачом больному о наличии у него АБП в лучшем случае лишь каждый третий полностью прекращает прием алкоголя, еще $1/3$ сокращает частоту и кратность его употребления, а остальные продолжают вести неизменный образ жизни.

По клинической классификации в структуре АБП выделяют *стеатоз печени, острый гепатит, хронический гепатит и цирроз печени*. Ввиду того, что цирротическая трансформация ткани печени вследствие некоторых патогенетических аспектов действия этанола и его метаболитов может протекать в отсутствие выраженного воспаления,

иногда отдельно рассматривают такую форму (стадию), как *алкогольный фиброз*.

На наш взгляд, выделение фиброза в качестве *клинического* варианта АБП нецелесообразно, учитывая отсутствие характерных клинико-биохимических признаков. В то же время констатация типичного для алкогольного поражения гистологического варианта фиброза (в первую очередь локализующегося в 3-й зоне печеночной дольки, т. е. вокруг центральной вены) помогает клиницисту в дифференциальном диагнозе.

Рассмотрим возможные варианты лечебной тактики врача при основных формах АБП.

Стеатоз печени

Стеатоз (жировой гепатоз) представляет собой почти обязательный атрибут АБП. Жировая дистрофия гепатоцитов выявляется более чем у 90% больных, употребляющих гепатотоксические дозы этанола, и ее отсутствие при гистологическом исследовании печени дает веское основание усомниться в диагнозе.

Стеатоз у большинства больных АБП протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. В ряде случаев пациенты указывают на снижение аппетита, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При объективном исследовании пальпаторно печень увеличена, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) выявляется характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени.

Стеатоз печени помимо злоупотребления алкоголем может быть обусловлен многими другими причинами, к которым относятся ожирение, гиперлипидемия (с преимущественным повышением уровня триглицеридов), сахарный диабет II типа, прием ряда лекарственных препаратов (глюкокор-

тикостероидов, амиодарона, эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств и др.), мальабсорбция различного генеза и т. д. Эти факторы, обуславливающие развитие *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП), всегда необходимо учитывать при формулировании диагноза этанол-индуцированного жирового гепатоза.

Кроме упомянутой проблемы, перед клиницистом во всех случаях диагностики стеатоза встает вопрос, следует ли рекомендовать пациенту только изменить образ жизни: отказаться от алкоголя, похудеть, нормализовать липидный обмен посредством модификации диеты. С одной стороны, элиминация причинного фактора на ранней стадии АБП (впрочем, как и НАЖБП) ведет к обратному развитию патологических изменений печени. В реальности же, как указывалось, больной часто *не может или не хочет отказаться от вредных привычек*, тем более что на стадии стеатоза его, как правило, ничего не беспокоит.

Помимо этого нередко пациент воспринимает диетические рекомендации как формальные, настойчиво требуя от врача назначить ему какой-нибудь лекарственный препарат, «восстанавливающий» печень. Решительный отказ ему в этом может повлечь нарушение установившегося межличностного контакта, что побудит пациента к поиску другого врача – сторонника активного лечения. Это лечение в случае недостаточной компетентности специалиста может оказаться не только бесполезным, но и опасным, например, при назначении не прошедших серьезные клинические испытания биологически активных добавок.

По нашему мнению, назначение патогенетически обоснованных и проверенных временем препаратов вполне оправданно при алкогольном стеатозе. К их числу относятся полиненасыщенные (эссенциальные) фосфолипиды, аде-

метионин, урсодезоксихолевая кислота, силимарин, витамин Е.

Так, основным действующим веществом *эссенциальных фосфолипидов* – эссенциале форте Н (*Sanofi Aventis*) служит 1,2-длиннолеил-фосфатидилхолин, который участвует в регуляции липидного обмена в гепатоцитах, обладает антифибротической и антиоксидантной активностью. Эссенциальные фосфолипиды обладают способностью уменьшать жировые изменения печени, элиминировать свободные радикалы и подавлять активацию звездчатых клеток печени. Данные свойства продемонстрированы как на животных моделях, так и на больных АБП. Средняя доза составляет 1,8 г/сут.

Хронический алкогольный гепатит

Хронический алкогольный гепатит – нозологическая форма, безусловно, имеющая право на существование. Данная формулировка диагноза обоснована при умеренно выраженном цитолизе у злоупотребляющего алкоголем пациента в отсутствие маркеров портальной гипертензии и печеночной недостаточности, а также (в случае биопсии) гистологических признаков цирротической трансформации печени.

Ранее отмечалось, что у ряда пациентов (8–20% по разным литературным источникам) прогрессирование фиброза и развитие цирроза может протекать как бы исподволь, минуя биохимически определяемую стадию гепатита. В то же время выполнение повторных биопсий в большинстве случаев позволяет выявить хотя бы минимальную воспалительную инфильтрацию печеночной паренхимы.

Прогноз при хроническом алкогольном гепатите более серьезный, чем при стеатозе, хотя строгая абстиненция практически всегда ведет к разрешению патологических изменений. Отсутствие положительной динамики биохимических показателей (активности

АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидазы) при уверенности врача в выполнении пациентом его требования отказа от алкоголя должно насторожить в отношении правильности установленного диагноза и провести дополнительное обследование для исключения других причин поражения печени. В их число помимо инфекции HBV и HCV обязательно следует включить этиопатогенетические факторы неалкогольного стеатоза и стеатогепатита. В случае продолжения употребления спиртных напитков вероятность прогрессирования воспаления и фиброза составляет 40–60%.

Установление диагноза хронического алкогольного гепатита помимо настоятельной рекомендации отказа от алкоголя с учетом упомянутых аргументов определяет показания к назначению метаболических препаратов, в частности эссенциальных фосфолипидов. Динамику биохимических показателей целесообразно оценивать через 1–3 мес в зависимости от исходной выраженности изменений и в соответствии с этим определять общую длительность курса терапии.

Острый алкогольный гепатит

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) обычно развивается после тяжелого запоя у больных с уже существующим циррозом печени, что обуславливает суммирование симптоматики и значительно ухудшает прогноз. Общий стаж злоупотребления спиртными напитками составляет, как правило, 10 и более лет.

ОАГ занимает особое место в ряду нозологических вариантов АБП как в связи с высоким риском непосредственного летального исхода, так и вследствие существенного «вклада» в прогрессирование фонового хронического поражения печени. Необходимость своевременного распознавания ОАГ и правильного формулирования диагноза обусловлена значительным

улучшением прогноза при назначении адекватного лечения.

В патогенезе ОАГ первостепенная роль отводится повышению продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (TNF- α) и индуцируемых им интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8). Установлено, что TNF- α и IL-8 через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота повреждают клетки-мишени, обуславливая картину полиорганной недостаточности при ОАГ.

На стадии цирроза в качестве мощного стимулятора продукции перечисленных цитокинов присоединяется бактериальный эндотоксин, в избыточных количествах проникающий в системную циркуляцию вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки. У этих больных также снижена продукция противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10.

Для описания печеночной недостаточности при ОАГ в зарубежной литературе часто используется термин «*acute on chronic*», обозначающий остро развивающуюся гепатодепрессию, наслаивающуюся на фоновую хроническую недостаточность функции печени.

Жесткие диагностические критерии ОАГ не разработаны. Основная задача врача состоит в своевременном распознавании тяжелого течения гепатита, что важно как для определения прогноза, так и для начала активной медикаментозной терапии. H. Tilg и A. Kaser (2002) к числу *характерных симптомов тяжелого ОАГ* относят следующие: лихорадку, гепатомегалию, желтуху, анорексию, коагулопатию, энцефалопатию, лейкоцитоз, преобладание активности АсАТ над АлАТ в 2 раза и более.

Для своевременной диагностики необходимо учитывать значительное и быстрое ухудшение состояния пациента по сравнению с исходным и длительным алкогольным анамнезом. С целью определения тяжести клинического течения

гепатита чаще всего применяют так называемый *индекс Maddrey* (или *дискриминантную функцию DF*), вычисляемый как:

$$DF = 4,6 \times (\text{разность между показателями протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина в мг\%}.$$

У больных со значением этого индекса более 32 вероятность летального исхода во время текущего госпитального лечения превышает 50%. При появлении или увеличении тяжести спонтанной печеночной энцефалопатии ОАГ всегда должен рассматриваться как тяжелый.

Основные причины смерти пациентов – прогрессирующая печеночная недостаточность, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, бактериальные инфекции (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, урогенный сепсис и др.), гепаторенальный синдром.

Лечение ОАГ должно быть индивидуальным и комплексным с учетом тяжести состояния пациента и потенциального риска развития осложнений. Большое значение придается своевременной *коррекции трофологического статуса*. Эндогенная нутритивная недостаточность, обусловленная снижением запасов гликогена в печени, усугубляется экзогенным истощением больных, восполняющих энергетический дефицит «пустыми» алкогольными калориями в условиях повышенной потребности в питательных веществах, витаминах и микроэлементах.

Исследование, выполненное в США (Mendenhall C. et al., 1995), выявило ту или иную степень дефицита питания практически у каждого больного ОАГ. При этом тяжесть поражения печени коррелировала с выраженностью трофологической недостаточности. Следует обратить внимание, что среднее употребление алкоголя в исследованной группе составило 228 г/сут (почти 50% получаемой энергии исходило от алкоголя).

В связи с этим важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 калорий в сутки, с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов (особенно группы В и фолиевой кислоты, дефицит которых наиболее часто наблюдается у алкоголиков).

При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание. В упомянутой группе пациентов с ОАГ продемонстрирована корреляция количества потребляемых калорий с выживаемостью. Среди больных, добровольно принимавших более 3000 ккал/сутки, практически не было летальных исходов, в то время как в подгруппе, употреблявшей менее 1000 ккал/сут, они составили более 80%.

Отношение к *глюкокортикостероидам* при ОАГ остается неоднозначным. Данные метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости больных тяжелым ОАГ: с индексом Maddrey >32 и (или) печеночной энцефалопатией. Стандартный курс составляет 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона *per os* в день в течение 4 нед.

Важно отметить, что эти данные относятся к выживаемости в период текущего госпитального лечения, так как различия между основной и контрольной группами нивелируются через 1–2 года, что обусловлено декомпенсацией фонового цирроза и (или) повторными эпизодами ОАГ. При назначении преднизолона необходим тщательный мониторинг состояния пациента в связи с повышенным риском инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности.

В последние годы накопленные данные о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ОАГ явились основой внедрения в клиническую практику *препаратов с анти-*

цитокиновыми свойствами. Так, химерные антитела к TNF- α (*инфликсимаб*), успешно применяющиеся в лечении болезни Крона и ревматоидного артрита, продемонстрировали также клиническую эффективность в лечении тяжелых форм ОАГ.

В исследовании Н. Tilg (2003) 12 больным алкогольным гепатитом, подтвержденным биопсией и индексом Maddrey >32, однократно вводили *инфликсимаб* в дозе 5 мг/кг. 10 пациентов оставались живы на протяжении в среднем 15-месячного периода наблюдения, 2 умерли в течение первых 30 дней от септицемии. У всех больных в течение первого месяца отмечено значительное снижение индекса Maddrey, содержания сывороточного билирубина, количества нейтрофилов и С-реактивного белка. Сывороточная концентрация TNF- α снизилась до минимально определяемых значений, также уменьшились (хотя и не достоверно) уровни IL-1 β , -6, -8, ИФН- γ . По данным 4 повторных биопсий через 28 дней после введения инфликсимаба в печени резко уменьшилась экспрессия IL-8.

L. Spahr и соавт. (2002) провели сравнительное исследование эффективности комбинации *инфликсимаба* и *преднизолона* (40 мг/сут) и *монотерапии преднизолоном*. В группе комбинированной терапии индекс Maddrey снизился в среднем с 39 до 12, что сопровождалось уменьшением сывороточной концентрации IL-6 и IL-8. У больных, получавших преднизолон, достоверной динамики показателей не отмечено.

Определенные надежды в лечении алкогольного гепатита, резистентного к стандартным методам терапии, связывают с *этанерсептом*, который представляет собой димер внеклеточной части TNF- α 75p, конъюгированный с Fc-фрагментом человеческого IgG 1. Этанерсепт блокирует растворимый TNF- α .

В пилотном исследовании K.V. Menon и соавт. (2004) этанерсепт в дозе 25 мг дважды в неделю

подкожно вводился на протяжении 2 нед 13 больным алкогольным гепатитом с индексом Maddrey >15. Выживаемость составила 92% (12 больных). Из побочных эффектов отмечены инфекционные осложнения, ухудшение функции почек и желудочно-кишечное кровотечение, послужившие поводом для досрочного прекращения лечения у 3 пациентов.

Другой подход к уменьшению циркуляции TNF- α – подавление его синтеза активированными клетками Купфера и другими иммунокомпетентными клетками. В качестве ингибитора продукции TNF- α «второе рождение» переживает *пентоксифиллин*, давно применяющийся для улучшения микроциркуляции в неврологии и других областях медицины.

E. Akriviadis и соавт. (2000) сообщают о снижении летальности больных тяжелым алкогольным гепатитом с 46% (группа плацебо) до 25% на фоне перорального применения пентоксифиллина в дозе 400 мг трижды в день на протяжении 4 нед. Снижение летальности было обусловлено в основном уменьшением частоты развития гепаторенального синдрома.

Назначение *антибактериальных препаратов* при тяжелом ОАГ оправданно не только с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, но и для уменьшения эндотоксемии, ведущей к гиперстимуляции клеток Купфера и усиленной секреции ими TNF- α . Лейкоцитоз и лихорадка должны рассматриваться в качестве маркеров бактериальной инфекции даже в отсутствие явного очага. Из антибактериальных средств предпочтение отдается цефалоспорином II–III поколений, *амоксцициллину/клавуланату*, *триметоприму/сульфаметоксазолу*. Для подавления эндотоксинпродуцирующей кишечной микрофлоры обычно применяются *пероральные фторхинолоны в комбинации с метронидазолом*.

Асцит, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия у больно-

го ОАГ требуют их коррекции с помощью соответствующих лекарственных средств. При выявлении эндоскопических признаков портальной гастропатии, эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта или при применении глюкокортикостероидов целесообразно назначать *ингибиторы протонной помпы*.

К числу наиболее грозных осложнений ОАГ относится развитие гепаторенального синдрома, проявляющегося прогрессирующим ухудшением функции почек у больного с печеночной недостаточностью в отсутствие других причин их поражения.

Для лечения гепаторенального синдрома предпринимаются попытки применения *инфузий альбумина* в комбинации с аналогами вазопрессина (*орнипрессин, терлипрессин*), агониста α -адренорецепторов *мидодрина, октреотида, альбуминоопосредованной гемодиализации*. Однако эффективность всех этих методов ограничена. Прогрессирующая почечная недостаточность должна рассматриваться как основание для включения пациента в лист ожидания трансплантации печени, после успешного выполнения которой функция почек восстанавливается.

Цирроз печени

Несмотря на то что АБП прогрессирует до цирроза не более чем у 20% пациентов, больные чаще всего попадают в поле зрения врача именно на этой стадии, что объясняется как многолетним бессимптомным течением алкогольных поражений печени, так и отсутствием их специфических маркеров (в отличие, например, от вирусных гепатитов).

Морфологически алкогольный цирроз в начальной стадии обычно микронодулярный, так как узлы формируются относительно медленно вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию печени. Впоследствии нередко цирроз приобретает черты макро-

нодулярного, что ассоциировано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Надо отметить, что доказательств канцерогенного эффекта алкоголя пока недостаточно, и повышенный риск злокачественной трансформации гепатоцитов, вероятнее всего, обусловлен двумя факторами: патологической регенерацией, свойственной любому циррозу, и ингибирующим эффектом этанола на репарацию поврежденной ДНК.

При установлении диагноза «алкогольный цирроз» врач должен ответить на следующие вопросы:

- 1) является ли этанол единственной причиной поражения печени;
 - 2) какова степень выраженности печеночной недостаточности;
 - 3) есть ли у больного признаки острого алкогольного гепатита;
 - 4) имеются ли другие потенциально жизнеугрожающие осложнения цирроза (варикозное расширение вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром);
 - 5) насколько выражено алкогольное поражение других органов-мишеней (сердце, поджелудочная железа, почки, центральная и периферическая нервная система).
- Правильное и своевременное решение этих вопросов во многом определяет жизненный прогноз пациента.

Не останавливаясь на всех перечисленных пунктах диагностического поиска, следует отметить, что именно оценка степени тяжести течения цирроза во многом определяет лечебную тактику. Применяемая на протяжении более 30 лет градация циррозов по Чайльду–Пью не потеряла своей актуальности. Если для пациента с циррозом класса А (то есть компенсированным) приемлемы подходы, аналогичные таковым при хроническом алкогольном гепатите, то при классе тяжести цирроза С любые терапевтические воздействия в большинстве случаев могут оцениваться лишь как симптоматические.

С самой трудной ситуацией клиницист сталкивается при сочетании алкогольного цирроза и алкоголизма: нарушение функции печени не позволяет назначить препараты, применяющиеся для купирования алкогольной зависимости, а регулярное употребление алкоголя способствует прогрессированию патологии печени.

Базисная терапия АБП на стадии цирроза предусматривает следующие мероприятия:

- 1) уменьшение давления в системе воротной вены, профилактику кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода: неселективные β -блокаторы, при противопоказаниях – назначение изосорбит-5-мононитрата;
- 2) лечение отечного-асцитического синдрома: низосолевая диета, антагонисты альдостерона, петлевые диуретики, инфузии альбумина;
- 3) купирование печеночной энцефалопатии: лактулоза, орнитин-аспартат;
- 4) нормализация трофологического статуса: сбалансированная диета, специальные смеси для энтерального и парентерального питания;
- 5) воздействие на патогенетические звенья прогрессирования АБП: метаболические препараты (в т. ч. эссенциале Н), ингибиторы провоспалительных цитокинов.

При необходимости проводится дополнительная терапия – профилактика и лечение других осложнений цирроза: бактериальных инфекций, желудочно-кишечных кровотечений, гепаторенального синдрома и т. д., а также патологии, связанной с поражением алкоголем других органов-мишеней.

Отсутствие положительной динамики состояния больного алкогольным циррозом на фоне лечения может определяться:

- 1) неправильным подбором и неадекватными дозами лекарственных средств;
- 2) продолжающимся употреблением алкоголя;
- 3) другими причинами поражения печени;

4) терминальной стадией цирроза;

5) плохо изученными факторами, среди которых существенная роль отводится иммунным механизмам повреждения печени.

У пациентов с декомпенсированным циррозом во многих случаях единственным эффективным методом лечения является *трансплантация печени*. Вместе с тем необходимо учитывать, что в случае «наложения» ОАГ на хроническую печеночную недостаточность («*acute on chronic*») успешное лечение острого гепатита ведет к существен-

ному улучшению исходного состояния функции печени и переходу цирроза в более легкий функциональный класс.

Успех лечебных мероприятий при АБП во многом определяется своевременным установлением стадии болезни, что позволяет назначить адекватную терапию. Безусловно, отказу от алкоголя принадлежит важнейшее значение, однако лекарственная терапия существенно помогает в лечебном процессе, а иногда становится решающим фактором в улучшении жизненного прогноза пациента.

Назначение препаратов метаболического действия, таких, как *эссенциале форте Н*, может ускорить нормализацию биохимических показателей и регресс патологических изменений печени при стеатозе, хроническом алкогольном гепатите и компенсированном алкогольном циррозе.

Понимание сути патогенеза и стадийности алкогольного повреждения печени позволяет подобрать оптимальную комбинацию лекарственных средств.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / Гл. ред. В.Т. Ивашкин. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.

2. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6. – С. 65–68.

3. Akriviadis E., Bolta R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-

blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.

4. Epstein M.P., Kaplan M.M. A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis // Dig. Dis. Sci. – 2004. – Vol. 49. – P. 1–4.

5. Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag., 2002. – P. 469–488.

6. Menon K.V., Stadheim L., Kamath P.S. et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 255–260.

7. Spahr L., Rubbia-Brandt L., Frossard J.-L. et al. Combination of steroids with ifliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P. 448–455.

8. Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 419–425.

9. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis // Prevention and Intervention in Liver Disease. – Madrid: IASL-EASL Postgraduate Course, 2002. – P. 28–37.

Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога

А.В. Зилов

(Кафедра эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Метаболический синдром (МС) – широко распространенное состояние, характеризующееся снижением биологического действия инсулина, нарушением углеводного обмена и ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеинов плазмы крови и артериальной гипертензией. При МС печень не только играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, но и выступает в роли органа-мишени. Поддержание нормальной функции гепатоцитов – одна из основ профилактики прогрессирования всех составляющих МС и инсулинорезистентности. Для достижения этой цели помимо нормализации образа жизни и питания перспективным представляется применение лекарственных средств, направленных на нормализацию чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей.

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

Метаболический синдром (МС) – широко распространенное состояние, характеризующееся снижением биологического действия инсулина (*инсулинорезистентность* – ИР), нарушением углеводного обмена (как правило, сахарный диабет II типа – СД II), ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеинов плазмы крови и *артериальной гипертензией* (АГ). В дополнение к этому при МС диагностируются такие изменения, как снижение фибринолитических свойств крови, гиперурикемия, жировая инфильтрация печени, синдром поликистозных яичников.

Разные авторы и медицинские ассоциации дают свое определение этому состоянию (см. таблицу). Однако всегда МС представляет собой комбинацию из ИР, центрального ожирения, дислипидемии и АГ.

Следует отметить, что в большинстве случаев при МС концентрация инсулина в крови находится в пределах нормы либо умеренно повышена. Однако недостаточный биологический ответ клеток на действие инсулина, лежащий в основе ИР, приводит к выраженным изменениям всех видов обмена веществ.

Генетическая предрасположенность к развитию ИР доказана при обследовании «здоровых» родственников первой степени родства больных СД II типа [7]. Интересным, на наш взгляд, представляется то, что ИР не всегда связана с ожирением у конкретного человека. Изучение генетических изменений, обуславливающих ИР, выявило, что в большинстве случаев они приводят к нарушениям действия инсулина на пострецепторном уровне, а в итоге – к значительному снижению

мембранной концентрации специфических транспортеров глюкозы и снижению усвоения глюкозы инсулинозависимыми тканями [9].

ИР – широко распространенный феномен не только в популяции больных СД II типа, но и у лиц с нормальными значениями гликемии. Такое широкое распространение ИР связано с феноменом «бережливого генотипа» – накопления в процессе эволюции генов, ответственных за отложение висцерального жира в периоды избытка пищи и его активного использования как энергетического резерва в голодные периоды.

Селективная ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя, в свою очередь, активно влияет на метаболизм жиров, стимулируя печеночный липогенез, глюконеогенез, ингибирование липолиза. Это приводит к

Критерии диагностики метаболического синдрома

ВОЗ (WHO)	ЕГИР (European group for the study of insulin resistance)	НОПХ (National Cholesterol Education Program)
Инсулинорезистентность с (или) нарушением гликемии натощак	Инсулинорезистентность (гиперинсулинемия)	Нарушение гликемии натощак
Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия
Гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия
Снижение уровня ЛПВП	Снижение уровня ЛПВП	Снижение уровня ЛПВП
Микроальбуминурия		
Центральное ожирение	Центральное ожирение	Центральное ожирение

накоплению жира, снижению его расхода и формированию мощного жирового буфера.

По мере развития цивилизации и научно-технического прогресса приспособительное значение «бережливого генотипа» постепенно утрачивалось. Увеличение потребления высококалорийной пищи с избытком рафинированных жиров и углеводов, снижение физической активности населения привели к утрате ценности «бережливого генотипа» и сделали его фактором, предрасполагающим к развитию висцерального ожирения, атеросклероза, СД II типа, жировой инфильтрации печени.

Итак, в роли основных факторов, способствующих развитию и реализации ИР, выступают нарушения питания, гиподинамия и ожирение.

Висцеральное ожирение играет важную роль в развитии ИР и связанных с ней нарушений обмена веществ. У лиц с генетической предрасположенностью и со сниженной компенсаторной возможностью β -клеток ИР приводит к развитию дислипопротемии, нарушениям углеводного обмена (гипергликемии), артериальной гипертензии и атеросклерозу. Висцеральные адипциты в отличие от клеток подкожной жировой клетчатки характеризуются снижением чувствительности к антилиполитическому действию инсулина и повышением чувствительности к липолитической активности катехоламинов.

Усиление липолиза висцерального жира приводит к поступлению

значительного количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальный кровоток, а затем и в скелетные мышцы. Накопление СЖК снижает связывание инсулина с рецепторами гепатоцитов, что формирует и усиливает ИР на уровне печени. В итоге снижается ингибирующее действие инсулина на печеночный глюконеогенез, а продукция глюкозы печенью существенно возрастает.

Снижение захвата инсулина печенью приводит также к снижению поглощения глюкозы гепатоцитами. Увеличение продукции СЖК еще больше усиливает ИР на уровне гепатоцитов, адипоцитов и миоцитов, активирует липолиз и еще больше увеличивает содержание СЖК [8]. Значительное увеличение висцерального жира способствует увеличению поступления СЖК в мышцы и их реэстерификацию. Это угнетает активность пируватдегидрогеназы, гликогенсинтазы и других ферментов, снижает стимулируемый инсулином синтез гликогена.

Уменьшение поглощения глюкозы мышцами стимулирует компенсаторный гиперинсулинизм, а в дальнейшем нарушает углеводный обмен и обуславливает развитие СД II типа. Увеличение окисления СЖК мышечной ткани уменьшает окисление глюкозы, что также способствует развитию гипергликемии и СД II типа. Увеличение содержания СЖК значительно влияет на синтез липопротеинов печенью.

Итог повышения уровня СЖК – увеличение концентрации *липопротеинов очень низкой плотности*

(ЛОНП), *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), апо-В-липопротеинов и триглицеридов, являющихся важными факторами развития атеросклероза.

Важная особенность висцерального ожирения – усиление продукции лептина, что, в свою очередь, оказывает прямое стимулирующее действие на глюконеогенез, усиливая как компенсаторный гиперинсулинизм, так и ускоряя «приближение» СД II типа.

Гиподинамия существенно увеличивает ИР путем уменьшения количества и активности транспортеров глюкозы, в частности GLUT-4, в инсулинозависимых тканях. Протективное действие физической нагрузки у лиц с ИР будет обсуждено ниже.

Итак, ключевыми механизмами реализации ИР являются увеличение липолиза висцерального жира и высвобождение огромного количества СЖК. Повышение окисления СЖК печенью приводит к активации глюконеогенеза, а снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину – к снижению поглощения глюкозы.

Характерны типичные изменения паренхимы печени. Представленные на I Всемирном конгрессе по синдрому инсулинорезистентности (*I World Congress on the Insulin Resistant Syndrome*) в 2003 г. данные показывают, что при начальных нарушениях углеводного обмена – *нарушении толерантности к глюкозе* (НТГ) или гипергликемии натощак – или СД II типа неалкогольная жировая инфильтрация

печени встречается в 20% случаев. Неалкогольный стеатогепатоз, в свою очередь, может служить предвестником нарушений углеводного обмена. Так, в 20 и 40% случаев при неалкогольной жировой инфильтрации печени диагностируются НТГ и СД II типа соответственно.

Параллельно с этим в мышечной ткани усилено окисление СЖК, снижается окисление глюкозы, что также приводит к гипергликемии, снижению синтеза гликогена в мышечной ткани. В итоге все это усиливает имеющуюся ИР, истощает секреторные возможности инсулинопродуцирующих клеток и приводит к хронической гипергликемии – СД II типа. Сопровождающиеся при этом нарушения липидного обмена, прогрессирование атеросклероза, нарушения регуляции АД, реологических свойств крови, жировой гепатоз и другие изменения приводят к комплексному патологическому состоянию, обозначаемому как МС.

Повышение продукции глюкозы печенью – важное проявление ИР и звено патогенеза СД II типа. Именно это звено патогенеза приводит к самому раннему симптому СД II типа – гипергликемии натощак, которое, в свою очередь, является независимым и значимым звеном атерогенеза.

В базальном состоянии нормальные значения гликемии поддерживаются печенью равновесной активацией синтеза и распада гликогена и глюконеогенеза. Вырабатываемая глюкоза в основном утилизируется центральной нервной системой и незначительно поступает в мышечную и жировую ткани. Регуляторами данных метаболических процессов являются инсулин, глюкагон, катехоламины, глюкокортикоиды, гормон роста и его мессенджеры, трийодтиронин.

Периферическая ИР приводит к существенным колебаниям гликемии натощак. β -Клетки очень чувствительны к данным колебаниям и в нормальном состоянии немедленно отвечают усилением секреции

инсулина и снижением выработки глюкагона. Данный процесс повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями и снижает ее продукцию печенью. При типичных нарушениях секреции инсулина у больных СД II типа или постоянной гиперинсулинемии в силу периферической ИР β -клетки не могут адекватно секретировать инсулин при малейших колебаниях гликемии, а уровень секреции глюкагона остается высоким за счет постоянного гиперинсулинизма. Постоянная повышенная продукция глюкозы печенью, имеющийся относительный дефицит инсулина, повышение уровня СЖК и липидов постепенно изменяют паренхиму печени по типу жировой инфильтрации.

Исходя из указанных выше положений следует, что профилактику или лечение метаболического синдрома и прежде всего лежащей в его основе ИР следует начинать со снижения массы тела, увеличения физической активности и использования лекарственных препаратов, улучшающих действие инсулина в периферических тканях, то есть устраняющих сами звенья патогенеза проявлений и осложнений МС.

Основные «органы-мишени» такой коррекции – адипоциты, гепатоциты и мышечная ткань. При этом состояние печени является важнейшим как в патогенезе гипергликемии, так и в выборе вида лекарственной терапии.

Профилактика гиподинамии и лечение ожирения

Выше отмечалось, что гиподинамия значительно усиливает ИР. Физическая нагрузка, способствующая мышечным сокращениям, увеличивает поступление глюкозы в мышечную ткань путем активации транслокации транспортера глюкозы GLUT-4 к цитолемме вне зависимости от концентрации инсулина [3].

Как пример мощного влияния физической нагрузки на ИР и про-

грессирование нарушений углеводного обмена можно привести исследование Программы профилактики диабета (*Diabetes Prevention Program*). Пациенты с МС и начальными нарушениями углеводного обмена в виде НТГ были рандомизированы на 3 группы:

- в первой группе пациенты получали плацебо;
- во второй – метформин в дозе 850 мг 2 раза в день;
- в третьей – расширенный режим физической активности (минимум 5 дней в неделю дополнительно аэробная физическая нагрузка 30 мин) и гипокалорийную диету.

Через 3,5 года были предварительно опубликованы первые результаты [2]. В группе «изменения образа жизни» конверсия предиабета в СД II типа снизилась в среднем на 58% при существенном уменьшении лабораторных показателей ИР. Сходные данные получены и в других исследованиях. В частности, даже умеренное увеличение физической активности на 40–60 мин в неделю снижало риск развития СД II типа почти в 2 раза [11]. Протективное действие физической нагрузки на прогрессирование МС особенно выражено у лиц с высоким индексом массы тела и АГ. У многих наблюдаемых с НТГ физическая нагрузка способствовала нормализации показателей углеводного обмена [12].

Другим мощным воздействием на МС и ИР является снижение массы тела, прежде всего за счет уменьшения массы жировой ткани. Накоплено достаточно данных, позволяющих однозначно утверждать, что снижение массы тела уменьшает ИР и в определенной степени предотвращает развитие СД II типа.

Как уже отмечалось, сочетанное воздействие на ИР путем снижения массы тела и увеличения физической активности уменьшает переход НТГ в СД II типа на 58%. В другом исследовании (*XENDOS*) использование ингибитора кишечной триглицеридлипазы орлистата

привело не только к снижению массы тела у лиц с НТГ, но и к снижению риска развития СД II типа на 37%, выраженному уменьшению лабораторных проявлений ИР. Сходные данные по ИР, липидному спектру и массе тела получила Г.А. Хорошева [1].

Фармакотерапия инсулинорезистентности и метаболического синдрома

Основная проблема коррекции метаболических нарушений в рамках МС и ИР – их многофакторность и сложность патогенеза. Безусловно, в отдельно взятых клинических исследованиях или у больных с высокой мотивацией можно добиться впечатляющих результатов.

Однако в большинстве случаев низкий «комплаенс» больных, отсутствие клинических проявлений болезни, существенно снижающих качество жизни на начальных этапах, низкая мотивация к изменению образа жизни делают крайне затруднительным получение долгосрочного эффекта от немедикаментозных методов профилактики и лечения. Накапливающиеся со временем нарушения всех видов обмена веществ, их клинические проявления диктуют необходимость назначения фармакотерапии на ранних этапах МС с целью профилактики его осложнений.

Среди лекарственных препаратов, прямо воздействующих на патогенез МС и ИР, следует выделить *метформин*.

Метформин относится к классу бигуанидов – лекарственных препаратов, использующихся в клинической практике для лечения СД II типа с конца 50-х годов прошлого века. С конца 70-х годов XX в. применение бигуанидов, прежде всего *фенформина* и *буформина*, было существенно сокращено, а затем и запрещено в связи с выраженной корреляцией приема препаратов и спонтанным развитием летального лактатацидоза.

Отличие метформина по химической структуре, особенность его фармакокинетики позволили к середине 90-х годов полностью реабилитировать этот препарат в лечении больных СД II типа. В настоящее время эффект препарата у больных с СД II типа оценивают как антигипергликемический, действие вещества не связано с повышением уровня инсулина плазмы крови. Особенность действия данного препарата – снижение периферической ИР, то есть улучшение утилизации глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью, подавлением глюконеогенеза в печени и замедлением кишечной абсорбции глюкозы.

Как уже отмечалось, повышение продукции глюкозы печенью является мощным фактором риска СД II типа и атерогенеза. В основе данного феномена лежат ИР гепатоцитов, неизбежная базальная гипoinsулинемия (в качественном плане) и порталная гиперглюкагонемия.

В результате исследований по использованию метформина показано, что продукция глюкозы печенью уменьшается на 15–20% и снижает гликемию натощак в среднем на 30%. Основная причина данных изменений – способность препарата уменьшать глюконеогенез, снижая поступление аланина, лактата, глутамина и глицерола в ткань печени. Помимо этого метформин способствует стимуляции эффектов инсулина на ферменты метаболизма гликогена, увеличивая его синтез в печени [6].

Проведенное исследование кинетики инсулина в печени у больных МС показало, что его метаболизм улучшается под действием метформина [10].

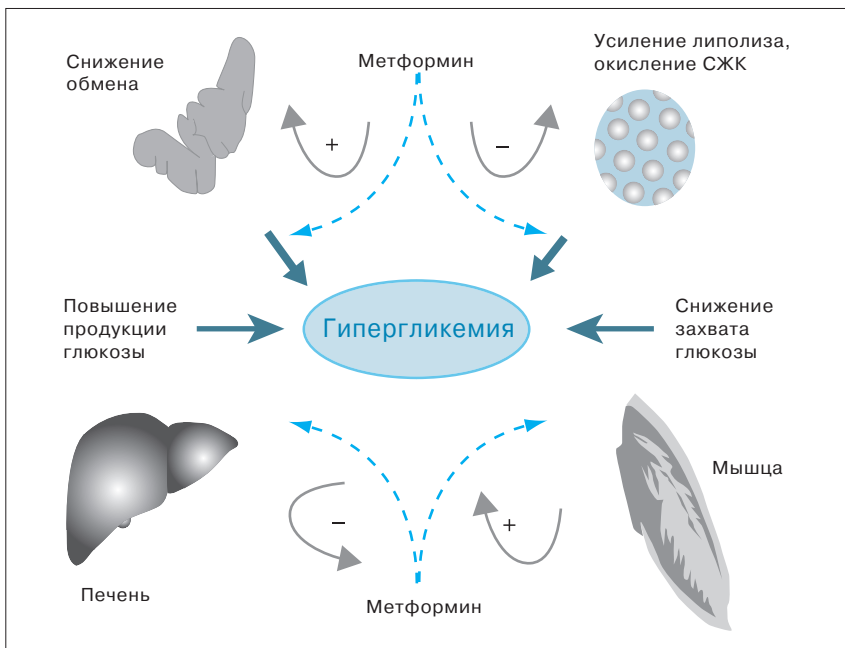
Исследования в последние годы показали, что метформин оказывает как прямой, так и косвенный эффект на жировой обмен. Он вызывает также прямое гиполипидемическое действие как при СД II типа, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, но имеющих ожирение, дислипидемию и повышенное АД.

Применение метформина снижает уровень триглицеридов плазмы, прежде всего за счет снижения уровня ЛПОНП. Этот феномен может быть объяснен уменьшением активности синтеза холестерина путем блокирования оксиметилглутарил-КоА-синтетазы. Усиление чувствительности адипоцитов к инсулину снижает продукцию СЖК, замедляет липолиз, что, в свою очередь, существенно влияет как на уровень жиров плазмы, так и на продукцию глюкозы печенью [3].

Усиление анаэробного обмена глюкозы в гепатоците, процессов синтеза и накопления гликогена, уменьшение поступления в печень СЖК приводят не только к нормализации параметров углеводного обмена (гликемии), но и к сохранению нормальной структуры паренхимы, снижению развития или уменьшению проявления жировой инфильтрации печени. Данный эффект препарата начинает активно использоваться в гепатологии при лечении неалкогольной жировой болезни печени, имеющей две клинико-морфологические стадии – стеатоз и стеатогепатит.

Длительное применение препарата не только оказывает положительное действие на углеводный обмен и снижает риск развития СД II типа, но и существенно улучшает функцию гепатоцитов, нормализует структуру печеночной ткани за счет уменьшения отложений жира. Эффекты метформина на параметры МС представлены на схеме.

Другим перспективным медикаментозным лечением ИР и МС является применение *тиазолидиндионов* – *пиоглитазона* и *розиглитазона*. Наиболее вероятный и изученный механизм действия препаратов данной группы связан с взаимодействием с ядерными рецепторами PPAR γ , влияющими на процессы липогенеза, утилизации глюкозы и дифференцировки адипоцитов [5]. Наиболее выраженными эффектами применения препаратов являются уменьшение объема висцерального жира, повышение



Клинические и метаболические эффекты метформина

чувствительности адипоцитов к действию инсулина, антигипергликемический и антигиперлипидемический эффекты, проявляющиеся несмотря на отсутствие прямого

влияния на чувствительность к инсулину гепатоцитов и мышечной ткани. Эффекты препаратов на уровне жирового обмена улучшают метаболизм глюкозы и СЖК,

что уменьшает периферическую ИР в целом и положительно влияет на состояние гепатоцитов.

В заключение следует отметить, что при МС состояние печени имеет важное значение в патогенезе гипергликемии и дислипидемии. Безусловно, поддержание нормальной функции гепатоцитов – одна из основ профилактики дальнейшей реализации компонентов МС и ИР. С этой целью помимо нормализации образа жизни и питания перспективным представляется использование фармакотерапии, направленной прежде всего на нормализацию чувствительности к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей. В связи с этим более активное использование метформина и, возможно, тиазолидиндионов в сочетании со стандартным лечением ожирения и диеты может явиться мощным фактором в борьбе как с неалкогольным и невирусным стеатогепатозом, так и в профилактике развития СД II типа и других компонентов МС.

Список литературы

1. Хорошева Г.А. // Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
2. Diabetes Prevention Program research Group /reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin// New Engl. J. Med. – 2002. – N 346. – P. 393–403.
3. Fisher Y., Thomas J. et al. Action of metformin on glucose transport and glucose-transporter GLUT 1 and GLUT 4 in heart-muscle cell from healthy and diabetic rats // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 412–420.
4. Giannarelli R. et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence based

- today // Diabetes Metab. – 2003. – N 29. – P. 6s28–6s35.
5. Lee M.K. et al. Acute effects of troglitazone on in-vivo insulin action in normal rats // Met. Clin. Experiment. – 1995. – Vol. 44. – P. 1166–1169.
6. Radziuk J., Zhang Z. et al. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1406–1413.
7. Raffel L.J. et al. GENNID Study: a resource for mapping the genes that cause NIDDM // Diabetes care. – 1996. – Vol. 19, N 8. – P. 864–872.
8. Reaven G.M. Hypotriglyceridemia: the central feature of syndrome X // Cardiovasc. Risk factors. – 1996. – Vol. 6. – P. 29–35.

9. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol. Rev. – 1995. – Vol. 75. – P. 473–486.
10. Signore A. et al. The effect of metformin on liver blood-flow in vivo in normal subjects and in NIDDM // Diabetes Res & Clinical practice. – 1996. – Vol. 33. – P. 83–87.
11. Tsui E.Y.L. et al. Exercise and Diabetes – new insights and therapeutic goals // Endocrinologist. – 1995. – Vol. 5. – P. 236–271.
12. Tuomilehto J. et al. Prevention of T2 DM by changes lifestyle among patients with impaired glucose tolerance // New Engl. J. Med. – 2001. – N 344. – P. 1343–1350.

Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медицинского стоматологического университета)

Лечение экзокринной панкреатической недостаточности остается сложной задачей, что объясняется многофакторностью ее патогенеза, сложностью выбора оптимальной схемы терапии или наиболее эффективного препарата. В статье освещены патофизиологические и фармакологические аспекты заместительной ферментной терапии, обосновывающие необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом степени экзокринной недостаточности, уровня желудочного кислотообразования, бактериальной контаминации тонкой кишки и др.

Разработанные в последние годы галенические формы ферментных препаратов, существенно улучшающие смешивание и сегрегацию протеаз и липазы непосредственно к их субстратам, значительно повышают качество заместительной терапии при панкреатической недостаточности. Применение таблетированных полиферментных препаратов, покрытых оболочкой, защищающей препарат от соляной кислоты в желудке, практически бесполезно; только препараты последних поколений, содержащие минимикросферы панкреатина, покрытые энтеросолюбивой оболочкой, достоверно и дозозависимо уменьшают стеаторею.

Соблюдение практикующим врачом принципов заместительной ферментной терапии определяет адекватность назначенного лечения и прогноз течения болезни.

Ключевые слова: панкреатическая недостаточность, хронический панкреатит, лечение, панкреатин.

Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии, фиброза, неоплазии либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в силу блока выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом.

Кроме того, выделяют так называемую вторичную панкреатическую недостаточность, когда панкреатические ферменты не активируются либо инактивируются в кишечнике (табл. 1).

Важное значение имеет развитие атрофических изменений слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, когда уменьшается число I- и S-клеток, секретирующих соответственно холецистокинин и секретин. Дефицит эндогенного секретина вызывает нарушение ряда функций органов пищеварения: повышается давление в ДПК и в панкреатических протоках, возникает спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов. В результате уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, а следовательно, к увеличе-

нию вязкости и снижению скорости оттока секрета.

Клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от действия ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка и гастрэктомии, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.).

Коррекция указанных нарушений может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатиче-

Таблица 1. Причины панкреатической недостаточности

Панкреатическая недостаточность	
первичная	вторичная
Хронический панкреатит Муковисцидоз Липоматоз ПЖ взрослых (при ожирении) Резекция ПЖ, панкреатэктомия Изолированная недостаточность липазы Синдром Швахмана Синдром Йохансона–Близарда Агенезия, гипоплазия ПЖ Рак ПЖ: инфильтративный рост с субтотальным замещением функционирующей паренхимы без нарушения оттока локальное поражение ПЖ с развитием блока (прорастание, сдавление) главного панкреатического протока	Заболевания слизистой оболочки тонкой кишки (уменьшение секретинной и холецистокининовой стимуляции на ПЖ) Гастронома (инактивация ферментов ПЖ) Анастомоз по Бильрот II (плохое перемешивание пищевого комка с ферментами ПЖ) Врожденная недостаточность энтерокиназы Недостаточность поступления белков с пищей Желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, циррозы печени (дефицит желчных кислот, асинхронизм поступления в ДПК желчи и панкреатического сока)

ской недостаточности, но и полностью ее купированию. Поэтому многие авторы предпочитают разделение экзокринной недостаточности ПЖ на *первичную* и *вторичную*.

Следует отметить, что в ряде случаев вторичная панкреатическая недостаточность может развиться как на фоне сохранной экзокринной функции ПЖ, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя ее.

Патофизиологические аспекты заместительной ферментной терапии

ПЖ обладает огромной резервной возможностью секреции ферментов, поскольку в физиологических условиях она продуцирует около 2 л панкреатического сока в сутки, содержащего в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи (физиологическая гиперсекреция) [13, 16]. Значит, для развития синдрома мальабсорбции секреторная возможность должна снизиться существенно, примерно до уровня 5–10% от величины физиологической гиперсекреции или, другими словами, от «нормы», что и было показано в ря-

де экспериментальных и клинических исследований [13, 19, 22, 26].

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно простым. Действительно, банальный пероральный прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция клинических проявлений панкреатической недостаточности достигается не так часто, что связано с влиянием множества различных факторов, анализ которых мы представим ниже.

Несмотря на широкий спектр различной нозологии, приводящей к экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частой причиной развития данного синдрома является *хронический панкреатит* (ХП). Патогенез внешнесекреторной недостаточности наиболее изучен именно при ХП, что обусловлено не только частой его встречаемостью, но и относительно благоприятным прогнозом течения по сравнению с таковым при раке ПЖ, наследственных заболеваниях и аномалиях развития, состояниях после оперативных вмешательств на ПЖ. Именно поэтому в данной статье мы будем обсуждать вопросы пре-

имущественно о внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП.

По мере увеличения длительности ХП секреция ферментов все более уменьшается, дефицит липазы выражен в большей степени и развивается раньше, чем дефицит трипсина. Это может быть объяснено следующим:

1) считается, что у больных ХП в первую очередь снижается панкреатическая секреция именно липазы, а уже в дальнейшем снижается секреция амилазы и протеаз [14, 16]; однако причины этих нарушений не совсем понятны;

2) липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается инактивации протеолитическим гидролизом [28, 30].

3) недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами и пептидазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника;

4) компенсаторные возможности слюнной и желудочной липазы относительно других панкреатических ферментов значительно ниже и не могут предотвратить появления стеатореи [29, 38, 45].

5) при экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов снижается секреция бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению рН в ДПК;

6) при рН ниже 5,0 липаза разрушается быстрее, чем другие ферменты; кроме того, при снижении интрадуоденального рН уменьшается преципитация желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего дополнительно нарушается всасывание жиров [44, 45].

Как обсуждалось ранее, экзогенное поступление липазы в ДПК, превышающее 5–10% от нормальной концентрации фермента, должно сопровождаться редукцией стеатореи [37]. Однако в эксперименте у пациентов коррекция экзокринной недостаточности ПЖ до-

стигалась вне зависимости от принимаемого препарата и его дозы, определяясь только концентрацией липазы в ДПК [23, 43].

Можно предположить, что это было обусловлено гиперсекрецией соляной кислоты и инактивацией ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки [31]. Так, после приема ферментов внутрь более активный трипсин противостоит неблагоприятному действию низких значений рН в желудке и ДПК. Поэтому любой препарат панкреатина, принятый в достаточном количестве (более 10% от максимального количества, секретлируемого за 4 ч пищеварительного периода), устранит азоторею, но не стеаторею.

При таких условиях стеаторея всегда уменьшится, но не исчезнет, если только у больного нет сопутствующей ахлоргидрии [3]. Однако при добавлении к заместительной ферментной терапии антисекреторных средств (с целью повышения рН в ДПК) стеаторея исчезает у 40% больных [36].

Таким образом, развитие стеатореи при ХП в большей степени обусловлено нарушением панкреатического липолиза в результате снижения синтеза панкреатической липазы, нарушением секреции бикарбонатов с ацидификацией ДПК и преципитацией желчных кислот.

Краткая характеристика полиферментных препаратов

Полиферментные препараты – это комбинированные многокомпонентные лекарственные средства, преимущественно животного происхождения. Основной действующий субстрат – панкреатин в чистом виде или в комбинации с дополнительными компонентами (желчными кислотами, гемицеллюлазой, симетиконом, адсорбентами и др.) [5].

Фармацевтический рынок чрезвычайно насыщен различными по составу и клиническим эффектам полиферментными препаратами.

Однако их основным компонентом является экстракт ПЖ – панкреатин, содержащий протеазы, липазу и амилазу.

Полиферментные препараты в зависимости от комбинации входящих в их состав компонентов можно разделить на несколько групп [8, 5, 10]:

1) экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, пепсидил, ацидин-пепсин);

2) панкреатические энзимы, в состав которых входят амилаза, липаза и трипсин (панкреатин, панцитрат, мезим форте, креон, ликреза и т. д.);

3) комбинированные препараты, содержащие помимо панкреатина компоненты желчи, гемицеллюлазу, симетикон и др. (фестал, дигестал, панстал, энзистал, панкреофлат и др.);

4) комбинированные ферменты, содержащие животные ферменты (панкреатин) в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим), комбицин (панкреатин и экстракт рисового грибка);

5) собственно растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза);

6) ферменты, содержащие лактазу (лактраза, тилактаза).

Применение 1-й группы ферментов у больных панкреатитами показано только при сочетании тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ и атрофического гастрита. Препараты 2–4-й групп содержат животный панкреатин, но в связи с различным составом и соответственно фармакологическим эффектом они не являются взаимозаменяемыми и имеют четкие показания к применению.

На наш взгляд, наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина, не влияющие на функции желудка, печени, моторику били-

арной системы и кишечника. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея.

Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды до простых сахаров – сахарозы и мальтозы – практически не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в препаратах панкреатина преимущественно представлены химо-трипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) и др. Введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Увеличиваются панкреатическая секреция и холерез, стимулируется моторика кишечника и желчного пузыря. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что в некоторых случаях способствует активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной диареи.

Ферментные препараты, содержащие желчные кислоты, противопоказаны больным с отечными и болевыми формами ХП, поскольку они увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику желчного пузыря, увеличивают внутрикишечное осмотическое давление и, следовательно, болевой абдоминальный синдром.

Показания к заместительной ферментной терапии при ХП с внешнесекреторной недостаточностью [7]:

1) стеаторея при потере с калом более 15 г жира в сутки;

2) прогрессирующая трофологическая недостаточность;

3) стойкий диарейный синдром и диспептические жалобы.

Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами – обеспечение достаточной активности липазы в ДПК. Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты разрушает до 90% их количества. Поэтому путем преодоления кислотного желудочного барьера созданы галенические формы полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке. Использование препарата, имеющего такую оболочку, увеличивает всасывание жиров в среднем на 20% по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки [27].

Если постпрандиальный pH в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный pH зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от количества соляной и желчных кислот. Поэтому при использовании панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой интрагастральный pH не должен превышать 5, так как в этом случае ферменты будут освобождаться от энтеросолюбильной оболочки уже в желудке. Если это произойдет, то часть ферментов при нарушенной моторной функции будет необратимо разрушена при реацидификации.

С другой стороны, внутрижелудочное высвобождение панкреатических ферментов может сдвигать баланс защиты слизистой оболочки желудка к усилению факторов агрессии, провоцируя эрозивно-язвенные поражения. Этот механизм часто реализуется у пациентов с дуоденогастральным ре-

флюксом, являющимся самостоятельным агрессивным фактором за счет негативного влияния желчных кислот, лизолецитина и фосфолипидов на слизистую оболочку желудка. В то же время интрадуоденальный pH должен быть не ниже 5,5 для адекватного высвобождения ферментов в ДПК.

Важнейшими факторами, затрудняющими проведение эффективной заместительной ферментной терапии, является асинхронный гастродуоденальный транспорт ферментных препаратов и пищевого комка, что наблюдается при нарушениях пассажа (сахарный диабет, стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии и т. д.), а также при применении ферментных препаратов сравнительно большого размера.

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм [33].

Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в ДПК. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения [8]. Если таблетка или драже длительно находится в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются [1].

Одним из вариантов возможного решения этой задачи явилось появление на фармацевтическом рынке препаратов, содержащих кислотоустойчивые ферменты рас-

тительного и грибкового происхождения, не нуждающихся в кислотозащитной оболочке. Однако эффективность применения кислотоустойчивой липазы грибкового происхождения значительно ниже, чем препараты панкреатина [40].

По данным А. Suzuki и соавт., в экспериментах на собаках бактериальная липаза оказалась в 75 раз менее эффективной, чем свиная: стеаторею удавалось устранить назначением 240 мг бактериального фермента или 18 мг фермента свиного происхождения [41].

Имеется множество различных полиферментных препаратов, содержание липазы в которых достаточно сильно варьирует (в пределах 0–25 000 ЕД). Соответственно для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы [15]. Однако на практике наиболее часто применяемыми оказываются коммерчески доступные препараты с содержанием липазы в одной таблетке (драже) в пределах 3500–6000 ЕД. Соответственно минимально эффективной разовой дозой для коррекции стеатореи будет прием по крайней мере 5–8 драже или таблеток.

Однако данные относительные расчеты, несмотря на свою показательность, не учитывают того факта, что большая часть применяемой липазы может быть инактивирована либо не активирована у больных с преимущественно вторичным механизмом панкреатической недостаточности. В этом случае пациенту следует назначать не 5–8 таблеток, а скорее 20–30 на прием пищи, что невозможно по психологическим причинам. Таким образом становится понятно, почему традиционно используемое меньшее количество экзогенно принимаемых ферментов снижает стеаторею, но не ликвидирует ее.

Поэтому неоспоримо мнение, что применение энтеросолюбильных таблетированных полиферментных препаратов панкреатина, особенно в традиционных до-

зах, и ферментных препаратов растительного происхождения для лечения экзокринной недостаточности ПЖ практически бесполезно [18].

В дополнение к кислотной инактивации панкреатических ферментов была исследована роль протеолитических ферментов в инактивации липазы [15, 37], однако клиническое значение этого механизма до сих пор не доказано. В экспериментах *in vitro* было показано, что быстрая инактивация липазы различными панкреатическими препаратами обратно коррелировала с активацией трипсина, а ингибирование трипсина его ингибитором значительно увеличивало время функции липазы [34].

Предположительно протеолитическая инактивация липазы может быть предотвращена при увеличении соотношения активности липаза/трипсин относительно физиологического уровня и улучшением смешивания панкреатина с белками пищи [34], связывающим трипсин, как в качестве субстрата, так и за счет природных ингибиторов трипсина, в обилии содержащихся в пище, особенно растительной [25]. У пациентов с алкогольным ХП соотношение активности протеаз к липазе в дуоденальном соке высокое ввиду значительного превалирования трипсина и химотрипсина в панкреатическом секрете. Протеолитическая инактивация липазы у этих пациентов в патогенезе экзокринной недостаточности более важна, чем при нормальной функции ПЖ.

Следует отметить, что у больных алкогольным ХП часто используют панкреатические ферменты с высоким содержанием протеаз для купирования боли, однако при этом усиливается инактивация эндогенной липазы [24, 34, 42]. Этот факт часто отмечен в публикациях, анализирующих причины низкой эффективности коррекции стеатопанкреатита у больных ХП [18, 34, 40, 42].

Для обеспечения быстрого и полноценного смешивания ферментов

с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в ДПК были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде *микротаблеток* (панцитрат) и *микросфер* (креон, ликреаз), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты энтеросолюбильными оболочками и заключены в желатиновые капсулы.

При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы или микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности (рис. 1). При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Креон также характеризуется оптимальным соотношением активности липазы и колипазы, высоким содержанием карбоксилэстеразы и фосфолипазы A₂ для наиболее эффективного расщепления жиров.

Итак, именно микрокапсулированные и микротаблетированные

препараты можно отнести к самым современным полиферментным препаратам для заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим современным требованиям к данным препаратам, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ, описанных выше [1, 5, 7]:

- препараты должны быть животного происхождения;
- содержание достаточного количества ферментов (липазы на один прием пищи – до 30 000 ЕД);
- наличие энтеросолюбильной оболочки;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в ДПК;
- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот;
- безопасность.

Соответственно лекарственным средством, полностью удовлетворяющим указанным требованиям и используемым в последнее время, является высокоактивный *полиферментный препарат в виде минимикросфер* (креон 10 000 и креон 25 000), покрытых

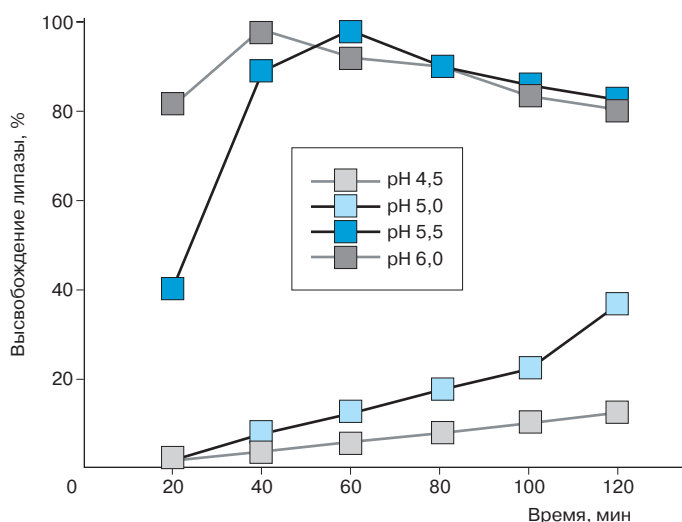


Рис. 1. Характеристика растворимости микросфер креона, выраженная как процент высвобождения липазы при pH от 4,5 до 6,0 (по S.N. Atkinson, с изменениями) [11]

энтеросолюбильной оболочкой. Этот препарат выгодно отличается от своего предшественника креона 8000 и аналогичных препаратов других производителей тем, что средний размер микросфер уменьшен до 1 мм. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микротаблеток, фармакокинетику, способствует оптимальному перемешиванию с пищей и соответственно повышает эффективность препарата в среднем на 25% [1].

Решение уменьшить размер микросфер основывалось на результатах исследований J.H. Meyer и соавт., показавших в эксперименте на здоровых добровольцах, что из желудка быстрее эвакуировались микросферы диаметром 1 мм независимо от количества принимаемой с ферментом пищи [33].

Побочные эффекты полиферментной терапии возникают нечасто и обычно не носят тяжелого характера. Наиболее показательны исследования H. Friess и соавт., применявших у здоровых добровольцев в течение 4 нед панкреатин в суточной дозе 360 000 (!) ЕД липолитической активности.

По данным исследований авторов, не только не найдено адаптационных изменений экзо- и эндокринной функций ПЖ, изменений ее размеров, но и не отмечено существенных побочных эффектов [20], что лишней раз характеризует препараты панкреатина как безопасные.

К редким возможным побочным эффектам, возникающим при приеме полиферментных препаратов, следует отнести [7]:

- болезненные ощущения в ротовой полости;
- раздражение кожи в перианальной области;
- дискомфорт в животе;
- гиперурикемию;
- аллергические реакции;
- нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов).

Наиболее тяжелое осложнение, возникающее при длительном

приеме очень высоких доз полиферментных препаратов, – фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки или *фиброзная колонопатия*.

Хотя ее патогенез до сих пор не известен, появление этой нозологической формы однозначно связано с длительным приемом высоких доз полиферментных препаратов, превышающих 50 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела в сутки [12]. До установления данной взаимосвязи зарегистрировано около 60 случаев по всем странам.

Фиброзная колонопатия наиболее часто проявляется метеоризмом и болевым абдоминальным синдромом. На рентгенограммах выявляются утолщение стенки кишечника и сужение просвета кишки. При исследовании биоптатов определяется выраженное разрастание в подслизистом слое зрелой фиброзной ткани. Считается, что это ятрогенное осложнение обусловлено кополимерами метакриловой кислоты, являющихся компонентами энтеросолюбильных оболочек большинства полиферментных препаратов. Поскольку в креоне кишечнорастворимая оболочка состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, его прием является более безопасным [35].

Стратегия заместительной ферментной терапии

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ носит комплексный характер и включает специфическую нутритивную коррекцию, этиотропную и заместительную терапию экзокринной недостаточности и симптоматические средства. Этиотропная терапия ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ имеет значение только при некоторых этиологических формах ХП. Это обусловлено тем, что при развитии панкреатической недостаточности происходит потеря до 90% функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ, и этио-

тропная терапия направлена преимущественно на предотвращение прогрессирования заболевания с максимальным сохранением оставшейся функциональной паренхимы, особенно эндокринного аппарата ПЖ.

Классические примеры этиотропных подходов к терапии – исключение приема алкоголя у больных алкогольным ХП, терапия кортикостероидами при аутоиммунном ХП. Возможно проведение оперативного лечения у больных желчнокаменной болезнью, с вентильными конкрементами фатерова соска, рубцовым стенозом сфинктера Одди и другими формами обструктивного ХП. Относительно прочих причин развития ХП этиотропная терапия не разработана либо неэффективна на данной стадии заболевания.

Нутритивная поддержка складывается из рекомендаций общего характера: исключение алкоголя и табакокурения вне зависимости от этиологии заболевания, высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сут), снижение на 50% от нормы содержания в пище жиров.

Рекомендуются преимущественно среднецепочечные триглицериды, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, которые легче перевариваются панкреатической липазой и всасываются без образования мицелл. Пищевой рацион обогащается витаминами, в первую очередь жирорастворимыми. Рекомендуется принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы витаминов и микроэлементов с антиоксидантными свойствами. У больных с развитием трофологической недостаточности в зависимости от тяжести состояния назначаются парентеральное, энтеральное либо комбинированное питание.

Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно. Однако их доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным диеты.

Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. Мы считаем, что при выборе концентрации активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности эластазы кала, снижение содержания которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности ПЖ.

Эластазный тест в настоящее время – самый информативный из неинвазивных методов диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ, в то же время он широко доступен. Ряд проведенных нами исследований, где использовалась методика подбора дозы полиферментного препарата у больных ХП, показал клиническую целесообразность ориентации на уровень активности эластазы фекалий при первичном выборе дозы [5, 6].

В зависимости от уровня диагностированной по данным эластазного теста внешнесекреторной недостаточности назначается дифференцированная полиферментная терапия (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, больным ХП с нормальной экзокринной функцией ПЖ можно назначать курсовой прием креона в дозе до 50 000 ЕД липазной активности в сутки с целью коррекции симптомов диспепсии, при метеоризме и болевом абдоминальном синдроме. Больным с экзокринной недостаточностью рекомендуются более высокие стартовые дозы полиферментных препаратов.

Поскольку большинство больных, страдающих панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, соблюдают диету, придерживаясь рекомендации частого дробного питания, у них, как правило, все приемы пищи равнозначны, и можно принимать ферменты по схеме, указанной в табл. 2.

Если же диета пациента состоит из 3 традиционных приемов пищи и 2–3 промежуточных, то рекомендуется прием креона до 30 000 ЕД липазы в основные при-

Таблица 2. Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата* у больных ХП в соответствии с данными эластазы фекалий

Состояние экзокринной функции ПЖ	Данные эластазы кала, мкг/г	Рекомендуемая доза препарата ЕД FIP липазы в сутки
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (1 капсула креона 10 000 – 5 раз в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100 000 (2 капсулы креона 10 000 – 5 раз в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (1 капсула креона 25 000 – 6 раз в день)

* Только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (креон).

емы пищи и 10 000–20 000 ЕД – на промежуточные в зависимости от степени экзокринной недостаточности ПЖ. Для достижения максимального эффекта ферментные препараты должны приниматься в самом начале еды и, по возможности, фракционно во время еды (при приеме более 1 капсулы).

Несмотря на правильный выбор ферментного препарата для заместительной терапии и его стартовой дозы последнюю нередко приходится корректировать, как ввиду ее возможной неэффективности, так и при ее эффективности – с целью попытки уменьшенияточной дозы для достижения более экономной схемы терапии. Для этого больные должны быть детально проинструктированы о режиме приема препаратов, поскольку для обеспечения оптимального воздействия лекарственных средств нужны определенные усилия пациентов – четкое выполнение данных им рекомендаций. Поэтому в последнее время большое значение придается достижению комплайенса – хорошей совместной работы врача и пациента. Подробно алгоритм назначения полиферментных препаратов больным ХП с экзокринной недостаточностью представлен на рис. 2.

При клинически выраженной панкреатической недостаточности обычно не удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, по-

этому критерием адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов служит увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма.

Причины неэффективности заместительной ферментной терапии могут быть следующими:

- неправильно установленный диагноз;
- сопутствующая ХП патология, утяжеляющая клиническое течение синдрома мальабсорбции и требующая специфического лечения (целиакия, воспалительные заболевания кишечника, тиреотоксикоз, глистные инвазии и т. д.);
- назначение препаратов панкреатина, не имеющих кислотозащитной оболочки, без блокаторов желудочной секреции;
- назначение таблетированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (асинхронный гастродуоденальный транспорт);
- назначение желчесодержащих препаратов, усиливающих перистальтику и вызывающих осмотическую диарею;
- назначение неадекватно низких доз ферментов (в том числе микрокапсулированных) для снижения общей стоимости лечения;
- нарушение комплайенса (нарушения в диете, произвольное изменение доз, времени и кратности приема полиферментных препаратов);

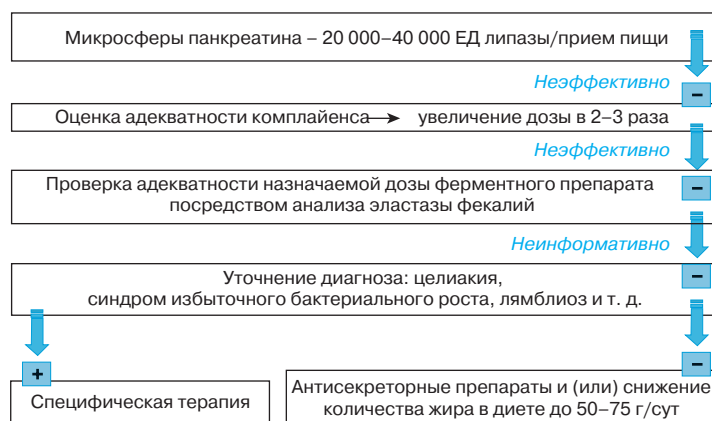


Рис. 2. Алгоритм заместительной терапии

– недоучет возможных механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности (желудочная гиперсекреция с ацидификацией ДПК, цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста, гипермоторная кишечная дискинезия, постгастрорезекционные расстройства и т. д.).

У части больных с синдромом внешнесекреторной недостаточности ПЖ ускорен транзит содержимого по кишечнику, что требует назначения препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (имодиум и др.). С симптоматическими целями могут применяться короткие курсы вяжущих и обволакивающих средств.

Следует помнить, что моторика кишечника очень часто нарушена у больных сахарным диабетом и у пациентов, перенесших ваготомию (обе ситуации у пациентов с ХП, к сожалению, не редкость). Кроме того, часто встречается синдром избыточного бактериального роста, снижающий эффективность заместительной полиферментной терапии [32]. Поэтому считается, что для наиболее адекватной терапии экзокринной недостаточности необходимо обязательное включение в состав лечебного комплекса препаратов, устраняющих нарушения микробиоценоза кишечника (про- и пребиотики) [9].

Предпочтение следует отдавать препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующими, в

отличие от пробиотиков, рост собственной микрофлоры, что не вызывает лишней антигенной нагрузки на организм [2].

Как отмечали ранее, низкие значения интрадуоденального pH приводят к инаktivации принимаемых с заместительной целью полиферментных препаратов. Даже в случае приема микросфер креона при интрадуоденальных значениях pH менее 4 растворение энтеросолюбивой оболочки произойдет только в проксимальном отделе тощей кишки, что не приведет к адекватной коррекции мальдигестии.

Кроме того, при низких значениях дуоденального pH уменьшается концентрация мицелл желчных кислот и липидов, что вызывает преципитацию желчных кислот даже при нормальной постпрандиальной секреции желчи у пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их прием с антацидами, блокаторами H₂-рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы. Дозы и режим приема этих препаратов подбираются индивидуально.

Полная редукция стеатореи на фоне применения данных препаратов достигается редко, хотя желудочный и дуоденальный pH поддерживался на уровне 5 в течение долгого времени [37]. Если блокаторы H₂-рецепторов гистамина не-

эффективны в купировании стеатореи, то показано применение ингибиторов протонной помпы [21], которые хорошо себя зарекомендовали в комплексной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ [4, 17, 39].

По данным E.P. DiMagno, в случае неэффективности заместительной ферментной терапии (до 90 000 ЕД липазы на прием пищи) в отношении стеатореи введение омепразола в комплексную терапию увеличивает всасывание жиров на 40% [17]. По нашим данным [4], у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ тяжелой степени, резистентных к терапии креоном в высоких дозах эффективным оказался современный ингибитор протонной помпы – *рабепразол*. Его назначение привело к редукции стеатореи, диарейного синдрома и метеоризма у более чем 70% больных. У части пациентов дозы полиферментного препарата были уменьшены.

В заключение следует отметить, что лечение экзокринной панкреатической недостаточности остается сложной задачей, требует комплексного подхода. При выборе схемы консервативного лечения необходим индивидуальный подход в каждом отдельно взятом случае с учетом степени экзокринной и трофологической недостаточности, выраженности болевого абдоминального синдрома и эндокринных расстройств.

Разработанные в последние годы галенические формы ферментных препаратов, существенно улучшающие смешивание и сегрегацию протеаз и липазы непосредственно к их субстратам, значительно повышают качество заместительной терапии при панкреатической недостаточности. Применение таблетированных полиферментных препаратов, покрытых оболочкой, защищающей препарат от соляной кислоты в желудке, практически бесполезно.

Только препараты последних поколений, содержащие минимикросферы панкреатина, покры-

тые энтеросолюбильной оболочкой, достоверно и дозозависимо уменьшают стеаторею. Знание

практикующим врачом принципов заместительной ферментной терапии определяют адекватность на-

значенного лечения и прогноз течения болезни.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 39–44.
2. Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 2. – С. 16–23.
3. ДиМагно Е.П. Межищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Под ред. Дж. М. Полак, С.Р. Блума, Н.А. Райта, А.Г. Батлера; Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – С. 302–321.
4. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 78–83.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Полиферментные препараты в гастроэнтерологической практике // Врач. – 2003. – № 10. – С. 59–61.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами в энтеросолюбильной оболочке при хроническом билиарнозависимом панкреатите // Врач. – 2003. – № 12. – С. 35–38.
7. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 2. – С. 34–38.
8. Саблин О.А., Бутенко Е.В. Ферментные препараты в гастроэнтерологии // Consilium medicum. – 2004. – Прил. № 1 (Гастроэнтерология). – С. 11–17.
9. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебоконтролируемое пилотное исследование) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 3. – С. 58–65.
10. Щербаков П.Л. Ферментные препараты при заболеваниях поджелудочной железы // Клин. мед. – 2001. – Т. 79, № 11. – С. 71–74.
11. Atkinson S.N. A comparative study of the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatin // Europ. J. Clin. Res. – 1991. – Vol. 1. – P. 37–45.
12. Bansi D.S., Price A., Russell C., Sarner M. Fibrosing colonopathy in an adult

- owing to over use of pancreatic enzyme supplements // Gut. – 2000. – Vol. 46, N 2. – P. 283–285.
13. DiMagna E.P., Go V.L.W., Summer-skill W.H.J. Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // New Engl. J. Med. – 1973. – Vol. 288. – P. 813–815.
14. DiMagna E.P., Malagelada J.R., Go V.L.W. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency // Ann. NY Acad. Sci. – 1975. – Vol. 252. – P. 200–207.
15. DiMagna E.P., Malagelada J.R., Go V.L.W. et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules // New Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 296. – P. 1318.
16. DiMagna E.P., Clain J.E., Layer P. Chronic pancreatitis // V.L.W. Go et al. The Pancreas: Biology, Pathobiology, and diseases. – New York: Raven Press, 1993. – P. 665–706.
17. DiMagna E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15, N 3. – P. 477–486.
18. Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy // Int. J. Pancreatol. – 1989. – Vol. 5. – P. 17–29.
19. Dutta S., Hubbard V., Appler M. Critical evaluation of the therapeutic efficacy of a pH sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparation in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency secondary to cystic fibrosis // Dig. Dis. Sci. – 1988. – Vol. 33. – P. 1237–1244.
20. Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P. et al. Influence of high-dose pancreatic enzyme treatment on pancreatic function in healthy volunteers // Int. J. Pancreatol. – 1998. – Vol. 23, N 2. – P. 115–123.
21. Heijerman H.G., Lamers C.B., Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 200.
22. Ihse I., Arnesjö B., Kugelberg C. et al. Intestinal activities of trypsin, lipase and phospholipase after a test meal. An evaluation of 474 examination // Scand. J. Gastroenterol. – 1977. – Vol. 12. – P. 663–668.
23. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following pancreatic replacement therapy // Scand. J. Gastroenterol. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–144.
24. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28. – P. 97–102.
25. Kelly D.G., Bentley K.J., Sandberg R.J.

- et al. Do nutrients and bile in human duodenal juice effect the survival of lipase activity? Possible clinical implications // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – A. 222.
26. Lankisch P.G., Creutzfeldt W. Therapy of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency // W. Creutzfeldt, ed. Clinics in Gastroenterology. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1984. – P. 985–999.
27. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J. A primer of pancreatitis. – Berlin: Springer-Verlag, 1997.
28. Layer P., Go V.L.W., DiMagna E.P. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans // Amer. J. Physiol. – 1986. – Vol. 251. – P. 475–480.
29. Layer P., Zinsmeister A., DiMagna E.P. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 41–48.
30. Layer P., Jansen J., Cherian N. et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98. – P. 1311–1319.
31. Legg E.F., Spencer A.M. Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH // Clin. Chim. Acta. – 1975. – Vol. 65. – P. 175–179.
32. Madsen J.L., Graff J., Philipsen E.K. et al. Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth // Pancreas. – 2003. – Vol. 26, N 2. – P. 130–133.
33. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 millimeter spheres // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 1315–1325.
34. Pap A., Varro V. Proteolytic inactivation of lipase as a possible cause of the uneven results obtained with enzyme substitution in pancreatic insufficiency // Hepatogastroenterology. – 1984. – Vol. 31. – P. 47–50.
35. Pounder R.E. Pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy // J.K. Aronson, ed. Side Effects of Drug Annual 20. – 1997. – Chapter 36. – P. 322.
36. Regan P.T., Malagelada J.R., DiMagna E.P. et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // Dig. Dis. Sci. – 1982. – Vol. 27. – P. 485–490.
37. Regan P.T., Malagelada J.R., DiMagna E.P. et al. Comparative effects of antacids, cimetidine, and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // New Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 297. – P. 854–858.

38. *Regan P.T., Malagelada J.R., DiMagno E.P., Go V.L.W.* Reduced intraluminal bile acid concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: correction by treatment // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 77. – P. 285–289.

39. *Sarner M.* Treatment of pancreatic exocrine deficiency // *Wld J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, N 11. – P. 1192–1195.

40. *Schneider M.U., Knoll-Ruzicka M.L., Domschke S.* et al. Pancreatic enzyme replacement therapy: comparative effects of conventional and enteric-coated microspheric pancreatin and acid stable fungal enzyme

preparations on steatorrhea in chronic pancreatitis // *Hepatogastroenterology*. – 1985. – Vol. 32. – P. 97–102.

41. *Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R.* et al. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116, N 2. – P. 431–437.

42. *Thiruvengadam R., DiMagno E.P.* Inactivation of human lipase by proteases // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255. – P. 476–481.

43. *Worning H.* The effect of enzyme substitution in patients with pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1980. – Vol. 15. – P. 529–533.

44. *Zentler-Munro P.L., Fitzpatrick W.J.F., Batten J.C., Northfield T.C.* Effect of intrajejunal acidity on aqueous phase bile acid and lipid concentrations in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis // *Gut*. – 1984. – Vol. 25. – P. 500–507.

45. *Zentler-Munro P.L., Northfield T.C.* Review: pancreatic enzyme replacement – applied physiology and pharmacology // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1987. – Vol. 1. – P. 575–592.

Почему и какие антибиотики должны использоваться в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии?

Н.В. Захарова

(Кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования)

На сегодняшний день общепринятым стандартом антигеликобактерной терапии является трехкомпонентная схема, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин. Повышение эффективности данной терапии может предусматривать увеличение длительности лечения и дозы ИПП. В статье приводится патогенетическое и клиническое обоснование указанных подходов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин.

С конца 80-х годов прошлого столетия представления о *Helicobacter pylori* и его роли при гастроэнтерологической патологии существенно изменились. Полученные данные не позволяют ставить под сомнение необходимость санации слизистой оболочки желудка от *H. pylori* при таких заболеваниях, как язвенная болезнь, хронический гастрит, МАЛТ-омы.

Прогресс в понимании сути проблемы геликобактерной инфекции связан с отказом от хаотичного назначения индивидуальных схем эрадикации и переходом на фиксированные, фармакокинетически и фармакодинамически сбалансированные комбинации лекарственных средств [4, 17].

Несмотря на высокую чувствительность *H. pylori* ко многим антимикробным агентам *in vitro*, клинически эффективной и безопасной оказалась схема, включающая амоксициллин и кларитромицин в

сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП) в качестве терапии первой линии [2].

Метаанализ исследований, опубликованных в 1997–2002 гг., позволил сделать выводы о низкой эффективности двухкомпонентных схем эрадикации – 47,1%, эффективности трехкомпонентных схем (омепразол + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) – 80,4%, четырехкомпонентных схем – 81,1% (терапия первой линии) и 73,8% (терапия второй линии) [5].

Снижение эффективности режимов эрадикации в первую очередь связано с первичной резистентностью *H. pylori* к антибиотикам *in vitro*. Достигнутый уровень первичной резистентности к метронидазолу (55,5%) не позволяет рекомендовать нитроимидазолы в России качестве компонента схемы терапии первой линии [3].

В то же время первичная резистентность к кларитромицину в на-

шей стране не превышает 14% у взрослого населения даже в регионах с широким использованием макролидов. Такая фоновая резистентность позволяет продолжать использовать кларитромицин в схемах терапии первой линии [2].

Долго представлялся парадоксальным факт низкой эффективности одно- и двухкомпонентных схем эрадикации на основе амоксициллина при низком уровне как первичной, так и вторичной резистентности к препарату. С чем это может быть связана неэффективность? Попробуем ответить на этот вопрос.

Амоксициллин является гидрофильным антибиотиком, вследствие чего его пассивная диффузия через биологические мембраны затруднена. Резистентность к амоксициллину можно назвать редким явлением. Менее 10 штаммов в мире выделено с истинной резистентностью к амоксициллину. Большинство штаммов, резистент-

ных к амоксициллину, восстанавливали чувствительность после глубокой заморозки (-70°C) и рекультивирования.

Резистентные штаммы были нечувствительны ко всем β -лактамам (пенициллин, цефалоспорины, карбапенемы) антибиотикам, в том числе защищенным клавулановой кислотой [13]. Данный факт свидетельствует об альтернативном, нежели выработка β -лактамаз, механизме резистентности *H. pylori* к амоксициллину [8].

Таким образом, использовать амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой, нерационально.

Мишень действия амоксициллина на *H. pylori* – пенициллин-связывающий белок (ПСБ), представленный ферментами (транспептидазы и карбопептидазы), отвечающими за синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизма.

Амоксициллин, связываясь с ПСБ, блокирует действие ферментов, нарушая синтез клеточной стенки *H. pylori*. Резистентность к амоксициллину в большинстве случаев связана со снижением продукции ПСБ 1 и появлением дополнительного ПСБ 2 или ПСБ 3 [13]. Чаще данный механизм резистентности сочетается со снижением проницаемости наружной мембраны *H. pylori* (НорЕ воронкообразный пориновый белок) для амоксициллина через внешнюю мембрану к ПСБ. Другие механизмы резистентности, например эффлюкс (активное выведение антибиотика), не встречаются при *H. pylori*, что продемонстрировали исследования J.E. Vina и R. Cindy [6].

Итак, амоксициллин признан одним из немногих антигеликобак-

терных антибиотиков с низким уровнем резистентности. В чем же причина недостаточной эффективности схем эрадикации на основе амоксициллина? Вероятно, ответ на этот вопрос кроется в фармакокинетических особенностях препарата.

После внутривенного введения препарат не определяется в слюне. Долгое время считали, что амоксициллин не попадает в желудочный сок. Пытались даже увеличить время контакта антибиотика со слизистой оболочкой, замедляя эвакуацию из желудка. Однако при усовершенствовании методов определения концентрации препаратов в биологических жидкостях было доказано проникновение препарата в желудочный сок и слизистую оболочку желудка [9]. К доказанным фактам можно отнести рациональность сочетания амоксициллина с ИПП.

ИПП, уменьшая объем желудочного сока, способствует увеличению концентрации амоксициллина [12]. На фоне применения ИПП максимальная концентрация амоксициллина в желудочном соке увеличивается с 0,13 мкг/мл (на фоне плацебо) до 0,68 мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) амоксициллина в отношении *H. pylori* составляет от 0,016 до 0,064 мкг/л [18]. По результатам Е-теста, резистентными считаются штаммы *H. pylori* с МПК, превышающей 0,5 мкг/мл.

Величина МПК влияет на эффективность эрадикационных схем даже в случае чувствительных штаммов *H. pylori*. С повышением МПК до 0,032 мкг/л эффективность трехкомпонентной схемы с

амоксициллином снижается на 25% [7].

Амоксициллин относится к «времязависимым» антибиотикам. То есть препарат эффективен, если более 50% времени концентрация будет превышать МПК. Исследования в Научном исследовательском центре клинической фармакологии в Токио под руководством М. Nakamura позволили понять причину недостаточной эффективности стандартных схем на основе амоксициллина. Через 2 ч после приема амоксициллина концентрация его в желудочном соке оказалась значительно выше, чем в плазме, антральном и фундальном отделах слизистой оболочки желудка. Однако уже через 6 ч концентрация амоксициллина снижалась как в желудочном соке, так и в слизистой оболочке желудка, где практически не определялась независимо от дозы препарата (табл. 1) [18].

Очевидно, что при двукратном назначении 1000 мг препарата не соблюдается основное условие эффективности β -лактамов антибиотиков из-за «провалов» концентрации препарата в желудке. Основываясь на знаниях фармакокинетики и фармакодинамики амоксициллина, можно предположить, что эффективность режимов эрадикации с его использованием будет выше, если изменить режим дозирования. Увеличение кратности приема препарата при соблюдении рекомендованных Маастрихтской согласительной конференцией (Маастрихт-2) в 2000 г. суточных доз приведет к увеличению времени превышения МПК.

Таблица 1. Концентрация амоксициллина в плазме, слизистой оболочке желудка и желудочном соке через 2 или 6 ч после приема 750 мг или 1000 мг препарата (по М. Nakamura и соавт.) [18]

Объект	2 ч		6 ч	
	750 мг	1000 мг	750 мг	1000 мг
Плазма, мкг/мл	1,9±2,6	3,6±3,7	2,9±1,8	4,0±3,2
Анtrum, мкг/г	65,7±106,8	66,4±128,5	–	–
Тело, мкг/г	20,5±15,1	107,4±163,5	–	–
Желудочный сок, мкг/мл	924,2±900,0	840,3±802,3	1,8±1,7	7,5±7,7

Таблица 2. Динамика концентрации кларитромицина и его метаболита в плазме при одновременном применении кларитромицина и омепразола (по L. Gustavson и соавт.) [14], %

Препарат, метаболит	C_{max}	C_{min}	AUC 0–8
Кларитромицин	+10	+27	+15
14-гидроксикларитромицин	+45	+57	+45

Кларитромицин относится к группе 14-членных макролидных антибиотиков. Из всех известных макролидных препаратов кларитромицин наиболее хорошо изучен при геликобактерной инфекции и считается единственным официально рекомендованным макролидом в схемах эрадикации [4, 17]. Как высоколипофильный препарат кларитромицин хорошо проникает в ткани и биологические жидкости организма.

Антимикробное действие всех макролидов обусловлено нарушением синтеза белка за счет обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы и обычно является бактериостатическим. Тем не менее при достижении в очаге инфекции высоких концентраций, в 2–4 раза превышающих МПК, макролиды могут действовать бактерицидно. Вероятно, этим обусловлена дозозависимая эффективность кларитромицина в схемах эрадикации [15].

Снижение эффективности трехкомпонентных схем, включающих кларитромицин, в большинстве случаев связано с первичной резистентностью *H. pylori* к макролидам [16, 19]. Чувствительными считаются штаммы *H. pylori* с МПК от 0,016 мкг/мл до 0,125 мкг/мл.

Механизм формирования резистентности *H. pylori* к макролидам связан с модификацией мишени действия (рибосомы). Он заключается в нуклеотидных заменах в уча-

стках связывания антибиотиков с большой субъединицей бактериальной рибосомы (структурные изменения в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности в положениях 2142, 2143 и 2717 – IV, V домены).

Уровень резистентности зависит от генотипа *H. pylori*. При мутации в позиции 2142 МПК превышает 64 мкг/мл. При этом наблюдается перекрестная устойчивость ко всем макролидам [11, 20].

Микробиологическая активность макролидных антибиотиков зависит от pH среды. Поскольку макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде при pH 5,5–8,5. При таких значениях pH они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки. При pH ниже 5 деградация кларитромицина в желудочном соке значительно ускоряется.

К примеру, при pH 1 период полураспада кларитромицина в желудочном соке составил $1,0 \pm 0,04$ ч, при достижении pH 7 на фоне приема омепразола период полураспада кларитромицина увеличился до 205,5 ч [9]. Это обуславливает целесообразность комбинации макролида с ИПП в схемах эрадикации.

Важно фармакокинетическое взаимодействие омепразола и кларитромицина, реализуемое на уровне изоферментов цитохрома

P450. Омепразол является тестовым субстратом для подгруппы 4 изофермента 3A. В то же время нитрозоалкановые формы кларитромицина связываются с цитохромом, образуя стабильные неактивные комплексы.

Клиническое значение взаимодействия кларитромицина и омепразола доказано в исследованиях при участии 23 здоровых добровольцев [14]. Волонтерам измеряли pH желудка до лечения, после чего последовательно назначали только омепразол, затем кларитромицин с плацебо и, наконец, омепразол в сочетании с кларитромицином.

Выяснилось, что кларитромицин не влияет на кислотопродукцию. В то же время при сочетанном применении препаратов достоверно возросла степень ощелачивания, чем при изолированном применении ИПП.

Доказано, что в присутствии кларитромицина увеличиваются максимальная концентрация и период полувыведения омепразола. В результате достоверно расширяется площадь под фармакокинетической кривой для препарата [14]. В то же время в присутствии омепразола аналогично изменяется фармакокинетика как самого кларитромицина, так и его активного метаболита – 14-гидроксикларитромицина (табл. 2).

Данные изменения концентрации препарата в плазме приводят к достоверному линейному увеличению концентрации кларитромицина и его метаболита в слизистой оболочке желудка и слизи, повышая эффективность терапии (табл. 3).

Итак, взаимодействие кларитромицина и омепразола в схемах эрадикации *H. pylori* приводит к си-

Таблица 3. Тканевая концентрация кларитромицина через 2 ч после перорального применения (по L. Gustavson) [14], мкг/мл

Схема дозирования	Антральный отдел желудка	Фундальный отдел желудка	Слизь
Кларитромицин	10,48±2,01	20,81±7,64	4,15±7,74
Кларитромицин + омепразол	19,96±4,71	24,25±6,37	39,29±32,79

нергическому (сенситизирующему – один препарат по различным причинам, не вмешиваясь в механизм действия, усиливает эффект другого) взаимодействию.

Исследования последних лет четко продемонстрировали определяющую роль генетики индивидуума в эффективности ИПП. Степень подавления кислотопродукции зависит от генетического полиморфизма генов, определяющих метаболизм лекарственных средств системой цитохрома P450 [1].

Подавляющее большинство европейцев по фармакогенетике соответствует «быстрым метаболитам» ИПП (мутация в гене CYP2C19 отсутствует), что приводит к снижению эффективности ИПП, недостаточному повышению рН желудка и соответственно ускоренной деградации кларитромицина. Подтверждение этого факта – достоверное повышение частоты эрадикации у пациентов, относящихся к «медленным метаболитам» ИПП (с мутациями в обеих аллелях гена CYP2C19) по сравнению с «быстрым метаболитам» ИПП даже на фоне резистентности к кларитромицину (87,5 и 7,1% соответственно) [10].

Можно предположить, что у таких пациентов эффективность терапии повышается не только за счет уменьшения объема желудочного сока и увеличения концентрации амоксициллина, но и благодаря увеличению периода полураспада кларитромицина. Высокая концентрация кларитромицина достигает уровня МПК умеренно резистентных штаммов *H. pylori*.

Закономерно возникает вопрос, можно ли избежать снижения эффективности ИПП у больных с быстрым метаболизмом ИПП? Вероятно, да – повышая дозы ИПП.

Эта гипотеза проверена в ходе открытого сравнительного исследования на кафедре терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования с

одобрения этического комитета Городской больницы № 26 Санкт-Петербурга.

Пациенты, вовлеченные в исследование, письменно подтвердили свое намерение участвовать в программе. Были включены 20 *H. pylori*-позитивных пациентов, страдавших язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Наличие *H. pylori* подтверждалось результатами уреазного теста, полимеразной цепной реакции (ПЦР) с копрофильтратом, ПЦР с гастробиоптатами (2 из тела и 2 из антрального отдела желудка) с праймерами *UreC*, *CagA*, *CagH*, *VacS1* и *VacS2*.

Терапия проводилась в течение 10 дней по схеме: **ультоп** (омепразол) по **20 мг 4 раза в день + фромилид** (кларитромицин) по **500 мг 2 раза в день + хиконцил** (амоксциллин) по **500 мг 4 раза в день**.

Для учета комплаенса и повышения приверженности пациента лечению возврат использованных блистеров и упаковок от препаратов был обязательным условием участия в исследовании. После окончания 10-дневного эрадикационного курса антисекреторные средства не назначались.

Контрольная *фиброгастроуденоскопия* (ФГДС) выполнялась спустя 4–6 нед после окончания триплексной эрадикационной терапии. У всех больных достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия. Эрадикация *H. pylori* произошла у 19 человек. Эффективность терапии составила 95% (по обоим показателям – «намерение лечить» и «по протоколу»).

В качестве сравнения можно привести результаты многоцентрового (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Омск) открытого исследования 105 пациентов, лечившихся по поводу верифицированного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки стандартной 7-дневной трехкомпонентной схемой [2]: **ультоп** (омепразол) по **20 мг 2 раза в день + фромилид**

(кларитромицин) по **500 мг 2 раза в день + хиконцил** (амоксциллин) по **1000 мг 2 раза в день**.

Спустя 4–6 нед после окончания 7-дневной триплексной эрадикационной терапии, несмотря на полную клинико-эндоскопическую ремиссию у всех пациентов, частота достижения эрадикации составила 81,9% (ITT) и 86,9% (PP). Частота и спектр нежелательных явлений были сопоставимы в обоих исследованиях.

Очевиден факт достоверного повышения эффективности трехкомпонентной схемы, включающей стандартные рекомендованные сочетания лекарственных препаратов, на фоне повышения суточной дозы омепразола, увеличения частоты назначения амоксициллина и пролонгации терапии до 10 дней.

Приведенные данные позволяют утверждать, что в нашей стране в условиях высокой метронидзоло-резистентности *H. pylori* одной из наиболее хорошо изученных, безопасных и эффективных эрадикационных схем первой линии является трехкомпонентная терапия, включающая ИПП, амоксициллин и кларитромицин.

Накопленный опыт использования стандартной эрадикационной схемы и полученные данные о генетических особенностях метаболизма ИПП в российской популяции позволяет теоретически обосновать необходимость повышения дозы ИПП на весь период назначения антибиотиков.

Кроме того, фармакокинетические и фармакодинамические особенности амоксициллина определяют целесообразность четырехкратного назначения препарата. Эти обстоятельства позволяют увеличить время, в течение которого концентрация препарата в зоне контакта с микроорганизмом будет превышать МПК. Для предотвращения формирования вторичной резистентности *H. pylori* рационально увеличить длительность антимикробной терапии.

Список литературы

1. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // *Клин. фармакол. и тер.* – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 32–37.
2. Исаков В.А., Маев И.В., Симаненков В.И. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности однонедельной антихеликобактерной терапии с применением омепразола, кларитромицина и амоксициллина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Тер. арх.* – 2003. – Т. 75, № 11. – С. 71–73.
3. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* – 2003. – № 3. – С. 7.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. – Вып. 6. – М., 2005.
5. Buzas G.M., Jozan J. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Europe: a meta-analysis based on congress abstracts, 1997–2002 // PMID: 15559530.
6. Bina J., Alm R., Uria-Nickelsen M. et al. *Helicobacter pylori* Uptake and Efflux: Basis for Intrinsic Susceptibility to Antibiotics in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44, No. 2. – P. 248–254.
7. Domingo D., Alarcon T., Vega A.E. et al. Microbiological factors that influence the eradication of *Helicobacter pylori* in adults and children // PMID: 12425876.
8. Dong H., Kwon, Dore M. et al. High-Level β -lactam resistance associated with acquired multidrug resistance in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, No. 7. – P. 2169–2178.
9. Erah P., Goddard A., Barretta D.P. et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1997. – Vol. 39. – P. 5–12.
10. Futura T., Shirai N., Tarashima M. et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – 69, № 3. – P. 22–30.
11. Fontana C., Favaro M., Minelli S. et al. New Site of Modification of 23S rRNA Associated with Clarithromycin Resistance of *Helicobacter pylori* Clinical Isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, No. 12. – P. 3765–3769.
12. Goddard A., Jessa M., Barrett D. et al. Effect of Omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 358–367.
13. Gerrits M., Schuijffel D., Zwet A. Alterations in Penicillin-Binding Protein 1A Confer Resistance to β -Lactam Antibiotics in *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, No. 7. – P. 2229–2233.
14. Gustavson L., Kaiser J., Edmonds A. Effect of Omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – Sept. – P. 2078–2083.
15. Huang J., Hunt R.H. The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 719–729.
16. Lee J., Shin J., Roe I. et al. Impact of Clarithromycin Resistance on Eradication of *Helicobacter pylori* in Infected Adults // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. Vol. 49. – P. 1600–1603.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. for the European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2–2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. Vol. 16. – P. 167–80.
18. Nakamura M., Robin C., Spiller et al. Gastric Juice, Gastric Tissue and Blood Antibiotic Concentrations Following Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin Triple Therapy // 2003 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter*, 8. – 2003. – Vol. 8, N 4. – P. 294–299.
19. Sugita K, Katouno Y., Uchida H., Kobayashi Y. Comparative in vitro activities of several antimicrobial agents against *Helicobacter pylori* // PMID: 12621731.
20. Taylor D., Ge Z., Purych D. et al. Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from *Helicobacter pylori* and association of clarithromycin resistance with 23S rRNA mutations // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, No. 12. – P. 2621–2628.

Комментарий редакционной коллегии

Автор последовательно и логично показывает обоснованность общепринятой схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* с позиций клинической фармакологии для использования во врачебной практике в России: трехкомпонентная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, применяемая в качестве терапии первой линии. Автор научно обоснованно ищет пути оптимизации этой схемы.

Рекомендация автора об увеличении продолжительности курса эрадикационной терапии в целях повышения ее эффективности, безусловно, отвечает требованиям времени и совпадает с мнением большинства специалистов в этой области. Имеются данные литературы и об улучшении эффективности схемы при увеличении дозы ИПП. Тем не менее вопрос об удвоении дозы ИПП в стандартной эрадикационной терапии требует дальнейшего изучения и обоснования, в том числе и с позиций фармакоэкономики.

Применение энтерола в клинической практике: механизмы действия и показания

Л.И. Буторова, А.В. Калинин

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва)

Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) – препарат, оказывающий антимикробное действие в отношении патогенных возбудителей, повышающий противoinфекционную защиту, обладающий антитоксическим эффектом. Многочисленные исследования указывают на его высокую эффективность в лечении инфекционных поносов, профилактике антибиотикоассоциированных диарей. Энтерол следует включать в комплексную терапию болезней, вызванных *Clostridium difficile*.

Ключевые слова: *Saccharomyces boulardii*, биотерапевтический агент, *Clostridium difficile*, диарея.

Энтерол (*enterol*) является лекарственным средством биологического происхождения, содержит лиофилизированные клетки селекционированного штамма *Saccharomyces boulardii*.

S. boulardii был изолирован из плодов тропических фруктов, произрастающих в Индокитае, которые местные жители используют в качестве антидиарейного средства.

Ллиофилизированная форма *S. boulardii* поставляется на фармацевтический рынок лабораторией «Biocodex» (Франция) с 1962 г. В 250 мг лиофильно высушенной субстанции содержится около 5×10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ).

Род *Saccharomyces* (семейство *Endomycetes*, класс *Ascomycetes*) относится к непатогенным дрожжам. Оболочка микроорганизма содержит полисахариды, преимущественно глюканы и маннаны, а, как известно, β -глюканы являются

мощными естественными антиоксидантами.

Цитоплазма клетки богата аминокислотами, витаминами группы В, содержит много ферментов, в частности сахарозо- α -глюкозидазу. В качестве основных стероидов включает эргостерин и зимэстерол. Сахаромицеты способны продуцировать витамины группы В, что имеет определенное значение в поддержании биоценоза кишечника.

S. boulardii чрезвычайно устойчивы к химическим и физическим воздействиям. Устойчивость обусловлена генетически и, следовательно, не подвержена ни модификации, ни передаче другим микроорганизмам. Ллиофилизированные клетки способны оживать в любой подходящей среде как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Жизнеспособность клеток очень важна, поскольку от нее зависят некоторые существенные типы фармакологической активности при лечении. В кишечнике человека не размножаются [5].

Влияние на желудочно-кишечный тракт

При пероральном приеме *S. boulardii* способны не только быстро достигать высокой концентрации в ободочной кишке, но и поддерживать ее на постоянном уровне. После приема единичной дозы сохраняются в кишечнике человека 36–60 ч.

При ежедневном приеме 0,5–1,0 г устойчивая концентрация *S. boulardii* в просвете кишки достигается за 3 дня и поддерживается на постоянном уровне в течение всего времени приема препарата. При одновременном приеме с антибиотиками, активными в отношении анаэробов, выделение с калом жизнеспособных сахаромицет возрастает в 2 раза – с 0,20 до 0,43% от принятой дозы.

S. boulardii не вызывают стойкой колонизации кишки, не распространяются за пределы желудочно-кишечного тракта. Через несколько дней после прекращения

Таблица 1. Влияние *S. boulardii* на желудочно-кишечный тракт (по V. McFarland, I.P. Bernasconi, 1997) [5]

Воздействие на слизистую оболочку кишечника	Не инвазируют в слизистую оболочку кишечника Не вызывают морфологических изменений энтероцитов крипт и микроворсинок Оказывают цитопротективный эффект Увеличивают содержание в слизистой оболочке дисахаридаз: сахарозы – на 82%, лактозы – на 77%, мальтозы – на 75%
Иммунологическая ответная реакция	Повышают уровень секреторного IgA в среднем на 56,9% Активируют систему комплемента Усиливают миграцию нейтрофилов и моноцитов
Взаимодействие с нормальной микрофлорой	Не вызывают количественных и качественных изменений нормофлоры

ния лечения выделяются с калом. Так, уже на 3-й день после окончания лечения количество живых клеток снижается на 70%.

Энтерол не только не вызывает морфологических изменений слизистой оболочки кишечника, но оказывает цитопротективный эффект на энтероциты, обусловленный синтезом особых полиаминов, – спермина и спермидина. Экспериментальные данные свидетельствуют о большей устойчивости энтероцитов к повреждающему действию токсинов под влиянием *S. boulardii*.

In vitro сахаромицеты усиливают местный гуморальный иммунитет: активируют систему комплемента, усиливают миграцию нейтрофилов и моноцитов, стимулируют интестинальную выработку секреторного иммуноглобулина А.

S. boulardii способны восстанавливать метаболические свойст-

ва слизистой оболочки тонкой кишки. При этом увеличивается активность кишечных энзимов, особенно дисахаридаз. Повышение ферментирующей активности кишечника способствует улучшению процессов мембранного гидролиза дисахаридов (табл. 1).

Влияние на нормальный микробиоценоз кишечника

При исследованиях с участием здоровых добровольцев, получавших по 1,0 г энтерола в день, через 4–5 дней на фоне приема препарата и через 5–7 дней после прекращения приема *S. boulardii* не выявлено существенных изменений качественного и количественного состава кишечной нормофлоры.

Взаимодействие с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами

Многочисленные исследования подтверждают выраженное угнетающее действие *S. boulardii* на размножение разнообразных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих диарею: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis*. Уже через несколько часов количества живых сахаромицет вполне достаточно для создания отчетливого бактерицидного эффекта. Однако антимикробный эффект прямо пропорционален дозе и длительности приема энтерола.

Таблица 2. Основные механизмы антидиарейного действия энтерола

Антимикробный	<i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida pseudotropicalis</i> <i>Candida krusei</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Lambliа intestinalis</i>
Антитоксический	Синтез протеаз, расщепляющих токсин А <i>C. difficile</i> Разрушение специфических рецепторных участков на энтероцитах Выделение протеина, снижающего концентрацию цАМФ, обусловленного холерным токсином и энтеротоксином кишечной палочки
Иммунномодулирующий	Повышение местной иммунной защиты кишечника вследствие усиления интестинального синтеза секреторного IgA и других Ig
Метаболический	Восстановление ферментативной активности кишечника за счет увеличения активности кишечных энзимов, особенно дисахаридаз
Цитопротективный	Местное трофическое действие на слизистую оболочку кишечника

S. boulardii обеспечивает следующие важные фармакологические эффекты: микробный антагонизм в отношении патогенных возбудителей, повышение противоинфекционной защиты, антитоксическое и ферментативное действие, что позволяет использовать его для лечения диареи различного генеза (табл. 2).

Применение энтерола для лечения диареи, связанной с приемом антибиотиков.

Антибактериальная терапия осложняется развитием диареи в том случае, когда она нарушает колонизационную резистентность кишечного микробиоценоза. Это приводит к пролиферации патогенной микрофлоры, среди которой наибольшее значение принадлежит *C. difficile*. Этот анаэроб рассматривается как один из наиболее важных этиологических факторов развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД).

Клинические наблюдения свидетельствуют, что ААД может быть обусловлена и другими микробами, такими, как *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* (тип А), *S. aureus*, грибы рода *Candida*. ААД дебютирует в среднем через неделю после начала приема ан-

тибактериального препарата, хотя сроки могут варьировать от нескольких часов до 4 нед [1, 3, 4].

Несмотря на то что ААД может быть спровоцирована любыми антибиотиками и (или) антимикробными препаратами, включая сульфаниламиды и метронидазол, чаще всего диарея развивается на фоне приема цефалоспоринов III поколения, клиндамицина, пенициллинов широкого спектра действия [6].

К факторам риска возникновения ААД относятся:

- пожилой возраст;
- абдоминальные хирургические вмешательства;
- химиотерапия;
- длительное использование назогастральных зондов и клизм у пациентов реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии;
- почечная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- длительный прием лекарств, ингибирующих кислотообразование в желудке [6].

Выделяют следующие клинические формы диареи, связанной с приемом антибиотиков:

- 1) ААД – от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холероподобной диареи;
- 2) антибиотикоассоциирован-

ный колит (ААК) различной степени тяжести, вплоть до фульминантных форм, в отдельных случаях – с рецидивирующим течением;

3) псевдомембранозный колит (ПМК).

Сравнительная характеристика клинических проявлений клинических форм диареи представлена в табл. 3.

Многочисленные исследования по оценке использования энтерола для превентивного лечения ААД свидетельствуют о том, что *S. boulardii* является эффективным биотерапевтическим агентом, предотвращающим развитие диареи, обусловленной приемом антибиотиков, в том числе связанной с *C. difficile*. В среднем эффективность энтерола в предотвращении ААД составляет 62,2%.

С целью лечения заболеваний, вызванных *C. difficile*, помимо прекращения приема антибиотиков применяют ванкомицин, метронидазол или бацитрацин. Мультицентровые плацебоконтролируемые исследования показали, что добавление к традиционной терапии энтерола уменьшает опасность рецидива инфекции [2, 7].

У больных с первым эпизодом ПМК рецидивы отмечены у 24%, получавших плацебо, и у 9% из группы, лечившихся *S. boulardii*. Из числа больных с рецидивирующим те-

Таблица 3. Клинические проявления антибиотикоассоциированной диареи

Форма диареи	Этиологический фактор	Клинические проявления
ААД	10–30% <i>C. difficile</i>	Секреторная диарея, обычно легкой или средней степени тяжести, редко холероподобного типа, приводящей к дегидратации В анамнезе часто имеются указания на развитие диареи при приеме антибиотиков Отмена антибиотиков приводит к исчезновению симптомов
ААК	50–75% <i>C. difficile</i>	Диарея различной степени тяжести Абдоминальные боли, часто по типу кишечной колики Лихорадка (обычно 37,0–38,0 °С) Лейкоцитоз в фекалиях Отмена антибиотиков может привести к исчезновению симптомов, но у 10% наблюдается персистирование или прогрессирование симптомов
ПМК	100% <i>C. difficile</i>	Диарея, нередко с частотой стула до 15–30 раз в сутки Абдоминальные боли, часто по типу кишечной колики Признаки интоксикации (лихорадка, лейкоцитоз) Лейкоцитоз в фекалиях Осложнения: токсический мегаколон, перфорация толстой кишки, инвагинация, водно-электролитные нарушения, экссудативная энтеропатия Часто наблюдается персистирование или прогрессирование симптомов после отмены антибиотика

чением ПМК дальнейшие рецидивы наблюдались у 68% из группы плацебо и у 39%, получавших энтерола.

Применение энтерола для лечения острой инфекционной диареи

В рандомизированных исследованиях установлено, что добавление *S. boulardii* к пероральной регидратационной терапии в 74–80% случаев приводило к более быстрому снижению частоты стула и уменьшению массы фекалий, чем в контрольной группе. Наиболее частыми причинами инфекционной диареи у обследованных больных являлись: пищевое отравление и бактериальные инфекции (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella sonnei*).

Накопленный к настоящему времени опыт убедительно показывает, что при легких и среднетяжелых формах инфекционных диарей,

независимо от их этиологии, использование энтерола в качестве единственного лечебного средства приводит к полному клиническому и бактериологическому выздоровлению в течение 1–3 дней у большинства больных. У взрослых эффективность составляет 50–75%, у детей – 90%.

Заключение

Энтерола является безопасным лекарственным средством, не вызывающим значимых побочных эффектов, не обладающим отрицательным последствием. Он может применяться длительно для поддерживающего лечения.

Важные преимущества этого пробиотика – возможность применения вместе с антибиотиками в острую стадию болезни в качестве лечебного (самой диареи) и профилактического (в отношении микробного дисбаланса) средства.

Основные показания к применению энтерола:

- лечение острой инфекционной диареи у взрослых и детей;
- предупреждение и лечение ААД;
- лечение рецидивирующих заболеваний, вызванных *S. difficile*;
- предупреждение диареи, возникающей при энтеральном питании;
- профилактика дисбактериоза, особенно у больных из группы риска;
- купирование или предупреждение симптомов мальабсорбции лактозы.

Состав и форма выпуска: каждая капсула содержит 250 мг сахаромикетов и 32,5 мг лактозы. В упаковке 10 капсул.

Дозирование: по 1–2 капсулы 1–2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Капсулы не следует запивать горячей жидкостью или принимать с алкогольными напитками.

Список литературы

1. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 200–232.
2. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника при антибактериальной терапии и перспективы лечения антибиотикорезистентными пробиотиками // Антибиотики и химиотер. – 2001. – № 46. – С. 21–25.

3. Малов В.А. Антибиотикоассоциированные диареи // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 22–32.
4. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 15. – P. 573–581.
5. McFarland L.V., Bernasconi I.P. Энтерола (*Saccharomyces boulardii*): свойства нового биотерапевтического агента // Клин. фармакол. и тер. – 1997. – № 6. – С. 8–12.

6. McFarland L.V. Epidemiology, risk factor and treatments for antibiotic-associated diarrhea // Diagn. Dis. – 1998. – Vol. 16. – P. 292–307.
7. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 1913–1918.

Школа клинициста

Задача

Женщина 46 лет в течение 9 лет страдает ревматоидным артритом с поражением мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных и голеностопных суставов. Для лечения основного заболевания применялись *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП) – ибупрофен, кетопрофен, диклофенак перорально и в виде мазей, метотрексат, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов, аппликации с диметилсульфоксидом.

Во время планового обследования в ревматологическом отделении многопрофильной клиники было обращено внимание на увеличение печени и незначительное увеличение селезенки. При клиническом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено, за исключением повышения СОЭ до 34 мм/ч. При биохимическом анализе крови отмечено повышение активности АлАТ и АсАТ до 67 и 72 ед. соответственно (норма – до 40 ед.), щелочной фосфатазы до 350 ед. (норма – до 92 ед.). HBsAg, анти-HCV не выявлены.

Вопрос 1

Между какими причинами поражения печени следует проводить дифференциальную диагностику в первую очередь?

- А) гепатопатия в рамках ревматоидного артрита;
- Б) синдром Фелти;

- В) аутоиммунный гепатит;
- Г) лекарственный гепатит;
- Д) амилоидоз печени.

Ответ

Г, Д.

У больной с длительным течением хронического иммуновоспалительного заболевания вероятно развитие вторичного амилоидоза. Вместе с тем следует иметь в виду возможность лекарственного гепатита с учетом широкого спектра применявшихся лекарственных средств, обладающих потенциальной гепатотоксичностью.

При изолированном ревматоидном артрите клинически значимое поражение печени не наблюдается. Описано сочетание ревматоидного артрита с аутоиммунным гепатитом, однако для последнего типична значительная гипертрансаминаземия в отсутствие существенного повышения активности щелочной фосфатазы. Гепатомегалия не входит в число составляющих синдрома Фелти, который характеризуется сочетанием ревматоидного артрита, спленомегалии и лейкопении.

Вопрос 2

Какие из применявшихся у пациентки лекарственных средств с наибольшей вероятностью могли вызвать поражение печени?

Ответ

У данной больной наиболее вероятно развитие лекарственного гепатита на фоне перорального приема НПВП и метотрексата. НПВП могут вызывать смешанное (воспалительно-холестатическое) поражение печени, длительный прием метотрексата способствует развитию фиброза.

С целью уточнения диагноза выполнена пункционная биопсия печени (см. рис. на 1-й стороне обложки). При гистологическом исследовании препарата, окрашенного конго красным, выявлены массивное перисинусоидальное отложение амилоида, атрофия гепатоцитов вокруг центральной вены. Результаты иммуногистохимического исследования подтвердили наличие амилоида AA-типа.

Вопрос 3

Каков прогноз пациентки и какими факторами он определяется?

Ответ

Жизненный прогноз при амилоидозе печени рассматривается как неблагоприятный, средняя выживаемость составляет 2 года. Однако причиной смерти обычно является почечная недостаточность (печеночная – исключительно редко), поэтому у данной больной особое внимание следует обратить на состояние функции почек.

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов